

Aus der Strahlenklinik der Städtischen Kliniken Offenbach

Direktor: Prof. Dr. Dr. N. Zamboglou

**Die Beeinflussung von Nebenwirkungen der Strahlentherapie
des Beckens durch hydrolytische Enzyme.
Eine randomisierte Doppelblindstudie.**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Kerstin Uhder

2000

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

**gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Häussinger
Dekan**

Referent: Prof. Dr. Dr. Zamboglou

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Bojar

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	3
1.1	Indikationen zur Radiotherapie des Beckens	3
1.2	Nebenwirkungen einer Strahlentherapie des Beckens	3
1.2.1	Diarrhoe	4
1.2.1.1	Inzidenz der strahleninduzierten Diarrhoe	4
1.2.1.2	Pathophysiologische Grundlagen der akuten strahleninduzierten Diarrhoe	5
1.2.2	Übelkeit	6
1.2.2.1	Pathophysiologische Grundlagen der strahleninduzierten Übelkeit	6
1.2.2.2	Inzidenz der strahleninduzierten Übelkeit	6
1.3	Hautreaktionen	7
1.4	Medizinischer Einsatz von hydrolytischen Enzymen	7
1.5	Fragestellungen und Hypothesen	9
2.	Untersuchungsaufbau und Methoden	10
2.1	Beschreibung der Stichprobe	10
2.1.1	Einschlußkriterien	10
2.1.2	Ausschlußkriterien	10
2.2	Allgemeine Charakterisierung der Stichprobe	10
2.3	Diagnosen und Krankheitsstadien	12
2.3.1	Komorbide Störungen	14
2.4	Therapie	15
2.4.1	Bestrahlungstechnik	15
2.4.2	Zusätzliche adjuvante Therapien	15
2.5	Strahlentherapieabbrüche	16
2.6	Beschreibung der verwendeten Meßverfahren	16
2.6.1	Erhebung der untersuchten Kriterien	16
3.	Statistische Methoden und Ergebnisse	18
3.1	Gesamtsymptombelastung	18
3.2	Veränderung der einzelnen Symptombelastungen über die Meßzeitpunkte hinweg	19
3.3	Anzahl schwerer Nebenwirkungsereignisse	25

3.4	Behandlungsunterbrechungen und Therapieabbrüche	26
3.5	Medikamentöse Begleittherapien	26
3.6	Blutbildveränderungen unter Strahlentherapie	27
3.7	Subjektive Wirksamkeits- und Verträglichkeitskriterien	29
3.7.1	Fremdeinschätzung durch den Arzt	29
3.7.2	Selbsteinschätzung durch den Patienten	30
3.8	Langzeitergebnisse	30
4.	Diskussion	32
4.1	Einführung	32
4.2	Gesamtsymptombelastung	34
4.3	Symptombelastung an den einzelnen Meßzeitpunkten	34
4.3.1	Diarrhoe	34
4.3.2	Übelkeit	36
4.3.3	Erbrechen	37
4.3.4	Hautreaktionen	37
4.3.5	Müdigkeit	39
4.3.6	Differenz zwischen Basiswert und höchster Symptomausprägung	40
4.4	Anzahl schwerer und sehr schwerer Nebenwirkungsereignisse in den einzelnen Symptombereichen	40
4.5	Behandlungsunterbrechungen und Therapieabbrüche	41
4.5.1	Abbrüche der Studienmedikation	41
4.5.2	Durchschnittliche Unterbrechung der Strahlentherapie in Tagen	41
4.6	Anzahl der Verordnungen an Begleitmedikationen	41
4.7	Blutbildveränderungen unter Strahlentherapie	42
4.8	Subjektive Wirksamkeits- und Verträglichkeitseinschätzungen	43
4.9	Langzeitergebnisse	43
4.10	Abschließende Beurteilung	43
5.	Schlußfolgerungen	44
6.	Zusammenfassung	47
	Literaturverzeichnis	49
	Abstract	56

1. Einleitung

1.1 Indikationen zur Radiotherapie des Beckens

Die adjuvante Radiotherapie des Beckens ist heute fester Bestandteil im onkologischen Gesamtkonzept der Tumoren dieser Region [25, 41]. Am häufigsten sind hier die bösartigen Neubildungen des Rectums und des Sigmoids, sowie das Prostata-, Cervix- und Corpus Carcinom zu nennen. Die Strahlentherapie wird postoperativ zur Lokalrezidivprophylaxe bei T3-T4 NX MX Tumoren, sowie bei allen Tumoren mit positivem Lymphknotenstatus, R1- oder R2 Resektionen, ungünstigem Grading sowie Lymph- und Hämangiosis Carcinomatosa angewandt [47, 50, 53, 76]. Desweiteren kommt sie als primäre Therapie der FIGO I und -II Stadien der Corpus- und Cervix Carcinome in Frage, wobei sie in der Regel mit einer Kontakttherapie in Afterloadingtechnik kombiniert wird [19, 21, 36, 38, 57].

Desweiteren besteht die Möglichkeit einer präoperativen Strahlentherapie, wenn durch Tumorgroße oder -lokalisation bei einer primären Operation mit einer R1- oder R2 Resektion zu rechnen wäre. Durch die präoperative Strahlentherapie wird eine Verkleinerung des Primärtumors und somit eine nachfolgende R0 Resektion angestrebt [43, 44, 78].

Eine primäre Strahlentherapie aller Tumorstadien ist unter anderem bei lokaler Inoperabilität des Tumors oder bei Kontraindikationen zur Operation von seiten des Patienten indiziert. Auch hier kann sie für den Patienten eine sinnvolle primäre Therapieoption darstellen. So berichtet Weghaupt [82], daß von 1586 lokal oder allgemein inoperablen Patientinnen mit Cervix Carcinomen aller Stadien nach 5 Jahren noch 47, 7 % lebten, nachdem sie sich einer alleinigen Strahlentherapie unterzogen hatten. Die 10-Jahres-Überlebensraten bei Patienten mit Prostata Carcinomen im Stadium T3 NX liegen nach einer Strahlenbehandlung des Beckens mit kombinierter antihormoneller Therapie bei etwa 40% [45, 60].

1.2 Nebenwirkungen einer Strahlentherapie des Beckens

Allen ionisierenden Strahlen ist eine mangelnde Selektivität zum Tumorgewebe zueigen, so daß jede Tumorbestrahlung auch die im Bestrahlungsfeld gelegenen gesunden Gewebe beeinträchtigt. Akute gastrointestinale Nebenwirkungen können daher den Verlauf einer Strahlentherapie des Beckens komplizieren und führen in einigen Fällen auch heute noch zu ungewollten Unterbrechungen oder gar zu Abbrüchen des geplanten Therapieregimes. Im adjuvanten Konzept gefährdet dies nicht selten den Therapieerfolg. Im palliativen Falle muß die Verschlechterung der Lebensqualität z.B durch Durchfälle, Abgeschlagenheit und Malnutrition gegen die positiven Therapieergebnisse wie Schmerzreduktion oder lokale Tumorkontrolle abgewogen werden [51].

Durch die Anwendung moderner Geräte, rechnerplanoptimierter Bestrahlungstechniken und individueller Blöcke haben sich die Nebenwirkungen in den letzten Jahren deutlich verringert, aber auch bei sorgfältiger Einblendung der Zielvolumina können Teile der Blase, des Colons und des Dünndarms im Bestrahlungsfeld verbleiben. Desweiteren beeinflussen individuelle Unterschiede in der Anatomie oder vorangegangene Operationen mit Verlagerung von Organen die Verträglichkeit einer Strahlentherapie.

Über die Häufigkeit der Nebenwirkungen unter der perkutanen Bestrahlung des Beckens sowie der intrakavitären Afterloadingtechniken bei gynäkologischen Tumoren schwanken die von der Literatur angegebenen Inzidenzen jedoch erheblich [1, 6, 17, 23, 27, 30, 33, 75, 82].

Die weitere Verringerung von Diarrhoe, Tenesmen, Übelkeit und Abgeschlagenheit bleibt somit Bestandteil der klinischen Forschung. In den letzten Jahren wurden verschiedene neue Präparate zur Behandlung oder Prävention dieser unerwünschten Nebenwirkungen auf den Markt gebracht, zu denen jedoch nur selten randomisierte Studien vorliegen. Somit fehlen häufig verbindliche Richtlinien zur Therapie oben genannter Nebenwirkungen [51].

1.2.1 Diarrhoe

1.2.1.1 Inzidenz von strahleninduzierten Diarrhoen

Die Diarrhoe ist bei der Bestrahlung des Beckens als die am häufigsten auftretende unerwünschte Nebenwirkung zu werten. Mit der Entwicklung von 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten wurde für die Therapie von Übelkeit und Erbrechen ein potentes Antiemetikum zur Verfügung gestellt, während Durchfälle weiterhin ein teilweise schwerwiegendes Problem unter Radiotherapie des Beckens und Abdomens darstellen. Mit dem Auftreten von akuten Enteritiden ist bei einer Gesamtdosis von unter 45 Gy in ca 30% der Fälle zu rechnen. Wird diese Dosis überschritten, steigen die Zahlen auf über 50 % [6, 17, 30, 52, 77]. Erfolgt eine simultane Radio-Chemotherapie mit potentiell mukotoxischen Substanzen, wie z.B 5-Fluoruracil, erhöht sich der Anteil an Grad 3 und Grad 4 Diarrhoen [33, 43, 44, 75]. Die Inzidenzrate für das Auftreten von Diarrhoen wird von einigen Autoren sogar zwischen 70-100% angegeben, wenn eine Summendosis von 45 Gy überschritten wird [3, 9, 25, 43, 44, 58].

Betrachtet man die radiogenen Nebenwirkungen am Darm, muß zwischen der akuten und chronischen Form unterschieden werden. Von akuten Nebenwirkungen wird bei den meisten Autoren bis zum Ablauf eines Jahres nach Ende der Strahlentherapie gesprochen, im Anschluß daran gelten die Strahlenfolgen als chronisch [11, 16]. Die Pathophysiologie der akuten Strahlenenteritis und strahleninduzierten Übelkeit soll im Folgenden eingehender behandelt werden. Als chronische Folgen können Ulzerationen, im Besonderen an der Rectumvorderwand, Fisteln, Stenosen, Adhäsionen oder Zweitmalignome auftreten. Endoskopisch zeigt sich eine Zottenatrophie, die durch eine Fibrose der Submukosa und Darmwand sowie von Gefäßschäden im Sinne einer Sklerosierung der kleinen Arterien und Arteriolen gekennzeichnet ist [61]. Chronische Veränderungen können auch ohne Frühreaktionen und zu jedem Zeitpunkt im weiteren Leben des beckenbestrahlten Patienten auftreten [22, 54]. Die Inzidenzrate wird auch hier sehr unterschiedlich angegeben und ist insofern schwer zu beurteilen, da objektive Kriterien und allgemeingültige Klassifikationen fehlen [29].

- Böttcher [6] berichtet von einer Inzidenz von 19% chronischer radiogener Nebenwirkungen nach Bestrahlung von Collum Carcinomen. Er stellte eine Abhängigkeit der Spätfolgen von der Tumorausdehnung, der Anzahl von Voroperationen, dem bestrahlten Darmvolumen, der applizierten Gesamtdosis und dem Vorhandensein von gefäßalterierenden Zweiterkrankungen, wie Diabetes mellitus oder generalisierter Atherosklerose, dar.

- Auch Glanzmann [18] stellt einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von radiogenen Spätfolgen am Darm und vorangegangenen abdominellen Operationen her. Ohne frühere Operationen entwickelten seine Patienten nach einer applizierten Gesamtdosis von 40-50 Gy chronische Komplikationen im Bereich des Recto-Sigmoids in 1% der Fälle, am übrigen Darm in ca 1,5% . Nach zuvor stattgefundenen abdominellen Eingriffen lag die Rate an schwerwiegenderen Spätfolgen des Darms in einer Größenordnung von 3,5%.
- Henriksson et. al. [25] fanden 14 Monate nach Beendigung der Strahlentherapie persistierende Diarrhoen in 28,5% der Fälle, Blut im Stuhl waren bei 32% der Patienten zu beobachten, 32 % benötigten weiterhin Loperamid, um Stuhlfrequenz und -konsistenz zu kontrollieren.
- Kutzner et. al. [37] berichten nach mindestens fünfjähriger Nachbeobachtungszeit von bestrahlten und zumeist voroperierten Patientinnen mit Cervix Carcinomen über chronische Darmveränderungen in insgesamt 27% der Fälle, abhängig vom primären Tumorstadium. Im Stadium I und II traten sie lediglich in 20% auf, in den höheren Stadien jedoch in 35%. Stenosen fanden sich in 4 %, rectovaginale Fisteln lediglich bei 1,3 % der Patientinnen
- Weghaupt und Kucera [82] werteten die Nachuntersuchungen von insgesamt 1586 in ihrer Klinik primär an gynäkologischen Tumoren bestrahlten Patientinnen aus. Sie fanden chronische Folgen am Darm im Stadium I in 9,2%, im Stadium III jedoch in ca 65%. Rectovaginalfisteln wurden in 2,4% beobachtet. Sie sind somit als seltenes Ereignis zu werten.
- Eine weitere diarrhoefördernde Spätfolge kann die Sphincter Internus Insuffizienz sein, welche insbesondere bei Einschluß des Perineums ins Bestrahlungsfeld z.B bei tiefsitzenden Rectum Carcinomen auftreten kann [80].

1.2.1.2 Pathophysiologische Grundlagen der akuten strahleninduzierten Diarrhoe

Aufgrund seines hohen Zellumsatzes in der Mukosa zeigt der Gastrointestinaltrakt eine hohe Strahlensensibilität. Bereits Einzeldosen von 0,5 Gy führen zur Reduktion der Mitoserate, Pyknose der Kryptenzellen, Fragmentation, Schwellung und vakuolige Degeneration der Schleimhautmukosa, gefolgt von einer Abflachung der Krypten, Verlust von Stammzellen und Verkürzung der Mikrovilli mit einer Verminderung an resorptiver Darmoberfläche [3]. Diese pathophysiologischen Veränderungen führen im Bereich der Dünndarmschleimhaut zu gesteigerter Schleimsekretion durch massive Entleerung der Becherzellen, begleitet von Hyperämie, Vaskulopathie und Ödem. Lactose-, Vitamin B12- und Gallensäuredysregulationen und -malabsorptionen können auftreten und werden als eine der Ursachen der strahleninduzierten Diarrhoe diskutiert [2, 39, 58, 67, 73]. Ruppin et al. [58] fanden am Ende einer Radiotherapie des Abdomens eine signifikante Reduktion der Gallensäuren- und Vitamin B12 Absorption bei mehr als 50% der untersuchten Patienten.

Die gereizte Schleimhaut ist anfällig für Infekte, die ihrerseits Durchfälle begünstigen und Ausgangspunkt für ein septisches Geschehen werden können [11]. Bestehen bei Patienten Vorschädigungen der Gefäße, wie z.B. beim Diabetes mellitus oder beim Nikotinabusus zu beobachten, können oben angeführte Reaktionen verstärkt werden [82].

Akute Beschwerden sistieren im allgemeinen 14 Tage nach Bestrahlungsende. Anschließend ist eine Verringerung der Schleimsekretion unter das physiologische Maß zu beobachten. Die bestrahlten Darmanteile verkürzen sich. Es kann zu Malabsorptionserscheinungen kommen [66]. Wird die Strahlentoleranz des Dünndarms von 50 Gy nicht wesentlich überschritten, sind diese Symptome zumeist reversibel [14].

Die Dickdarmschleimhaut ist im wesentlichen unempfindlicher gegenüber Strahlennebenwirkungen. Im Rahmen einer ödematösen Schwellung und Vaskulopathie der Rectumwand kann es zu Tenesmen, Blut- und Schleimabgängen sowie Diarrhöen kommen. Rectoskopisch zeigen sich düsterrote Verfärbungen in umschriebenen Arealen, punktförmige Blutungen, sowie spastische Faltenbildung der Rectummuskulatur. Die beschriebenen Folgen sistieren zumeist im Verlauf von einem Monat bis zu einem Jahr nach Bestrahlungsende [66]. Als chronische Folge können aus anfänglichen Epitheldefekten Ulzerationen entstehen.

1.2.2 Übelkeit

1.2.2.1 Pathophysiologische Grundlagen der strahleninduzierten Übelkeit

Die Übelkeit bei der Strahlentherapie des Abdomens wird hauptsächlich über 5-HT₃- (Serotonin-) Rezeptoren ausgelöst. Diese finden sich gehäuft im oberen Gastrointestinaltrakt und im Bereich der Nervus Vagus. Serotonin wird aus den enterochromaffinen Zellen der gastrointestinalen Mukosa freigesetzt [10, 15, 26, 63, 69].

1.2.2.2 Inzidenz der strahleninduzierten Übelkeit

Da in der adjuvanten Strahlenbehandlung des Beckens Dünndarmanteile nur geringfügig tangiert werden, ist mit einem relativ seltenen Auftreten von Übelkeit zu rechnen. Durch die simultane Applikation von Chemotherapeutika kann die emetogene Potenz der Bestrahlung selbstverständlich verstärkt werden. Einen Überblick über das emetogene Risiko in Abhängigkeit von den Zielvolumina gibt Tabelle 1.

Tab.1: Emesis - Risikoscore in Abhängigkeit vom bestrahlten Zielvolumen nach Bremer [7]

Bestrahlungsfeld	Risiko	Häufigkeit
Ganzkörper	Sehr hoch	> 95%
Halbkörper	Hoch	60 - 90%
Partielles oder ganzes Abdomen	Mittelgradig	10 - 60 %
Extraabdominelle Felder	Schwach	0 - 30%

1.3 Hautreaktionen

Auch bei den radiogenen Hautirritationen müssen die akute und die chronische Form unterschieden werden. Pathophysiologisch liegt der akuten Radiodermatitis eine Störung des Stratum basale, der Stammzellschicht der Haut, zugrunde. Somit ist die Zellmauserung und der Zellnachschub ins Stratum spinosum verlangsamt, mit konsekutiver Zellverarmung in dieser Hautschicht. Desweiteren zeigt sich auch in der Haut eine Alteration der Gefäße unter der Strahlentherapie, so daß trophische Störungen im Versorgungsgebiet die Folge sein können.

Sauer [62] nimmt folgende Einteilung der Radiodermatitis vor:

Akute Radiodermatitis:

- Rötung (*Erythem*): nach ca 8 x 2 Gy
- Trockene Epitheliolysen, Epilation, Alteration von Talg- und Schweißdrüsen (*Radiodermatitis sicca*): nach ca 20 x 2 Gy
- Feuchte Epitheliolysen (*Radiodermatitis exsudativa*): nach ca 30 x 2 Gy
- Blutungen, Nekrosen (*Radiodermatitis gangraenosa*): nach 35 x 2 Gy

Chronische Radiodermatitis :

- Pigmentverschiebungen (Hyper- oder Depigmentierung)
- Dauerepilation
- Hautatrophie
- Teleangiektasien
- Subkutane Fibrose, Elastizitätsverlust, Schrumpfung
- Ulzera und Narben

Hautirritationen sind somit abhängig von der Gesamtdosis, der Feldgröße, der Dosis der Einzelfractionen, der applizierten Strahlenart, der Vorschädigung der Haut und der Compliance des Patienten, da eine gute Hautpflege eine entscheidende Rolle in der Vermeidung von radiogenen Hautschädigungen spielt. Sie sind heute durch die Anwendung von Megavolttechniken mit guter Hautschonung durch ein tieferliegendes Dosismaximum jedoch bedeutend seltener geworden [6, 23, 62].

Mit anderen unerwünschten Nebenwirkungen, wie dem Auftreten von Harnblasenentzündungen ist bei suffizienter Bestrahlungsplanung, insbesondere bei der heute üblichen 4-Felder-Box-Technik und ausreichender Compliance der Patienten nur in seltenen Fällen zu rechnen.

1.4 Medizinischer Einsatz von hydrolytischen Enzymen

Als pharmakologische Grundlage für die Wirksamkeit von hydrolytischen Enzymen wird eine antiinflammatorische Komponente diskutiert. Für Enzyme wie Trypsin [42, 46], Chymotrypsin [42], Bromelain [79] sowie für Enzymgemische [8, 40, 72, 83, 84] konnte z.B

bei posttraumatischen Entzündungen eine antiinflammatorische Wirkung sowie eine fibrinolytische Wirkung bei postthrombotischem Syndrom festgestellt werden. Wie im oberen Abschnitt eingehender erläutert, liegt den einzelnen unerwünschten Wirkungen einer Strahlentherapie auch immer eine entzündliche Komponente mit zugrunde, so daß der Einsatz von Enzymen zur Prophylaxe von Nebenwirkungen nutzbar gemacht werden könnte. Im Folgenden sollen einige Studien zum Wirkspektrum von hydrolytischen Enzymen eingehender erläutert werden.

Die enterale Resorbierbarkeit hydrolytischer Enzyme wurde in multiplen klinischen Studien nachgewiesen. So führten Seifert et. al. [68] eine Studie zur "enteralen Resorbierbarkeit von Enzymen aus dem Magen-Darm-Trakt in das Blut und die Lymphe von erwachsenen Ratten" durch. Es wurde nachgewiesen, daß bis zu 40% des großmolekularen, biologisch aktiven Bromelains resorbiert wurden, ohne in niedermolekulare Bestandteile aufgespalten worden zu sein. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Innerfield und Wernick [34], sowie Steffen und Menzel [70].

Vellini et al. [81] führten Versuche mit Bromelain, einem synthetisch hergestellten Produkt aus verschiedenen proteolytischen Enzymen durch. Er wies nach, daß durch die orale Applikation von Bromelain bei Ratten, bei denen zuvor eine künstliche Entzündung durch Instillation von Croton Öl in einen subkutanen Pouch ausgelöst worden war, die Menge an Exsudat im selben Maße gesenkt werden konnte, wie durch die Fütterung von Indometacin bei einer Kontrollgruppe. Desweiteren erfolgt eine signifikante Reduktion der Prostaglandin E2 Fraktion, im selben Maße wie durch Steroide in einer weiteren Kontrollgruppe.

Eine ähnliche Zielsetzung verfolgten Hamady et al. [20] mit ihren experimentellen Untersuchungen zur Beeinflussbarkeit intestinaler Adhäsionsvorgänge. Bei Albinoratten wurde unter Eröffnung der Bauchhöhle das Coecum manuell gereizt und vor Verschuß Cotton-Pellets ins Abdomen eingebracht. Einzelne Untersuchungsgruppen wurden mit Kortikoiden mit und ohne Kombination durch Chlorpheniramin-maleat behandelt. Zwei weitere Untersuchungsgruppen erhielten an drei, beziehungsweise 15 aufeinanderfolgenden Tagen 50 mg/kg Körpergewicht hydrolytische Enzyme i.m. Im Vergleich zur Kontrollgruppe war in allen Untersuchungsgruppen eine signifikante Reduktion der intestinalen Adhäsionen und der Menge an peritonealem Sekret zu verzeichnen. Die besten Ergebnisse zeigten sich in der Untersuchungsgruppe, die an 15 Tagen mit oben beschriebener Menge Enzympräparat behandelt wurde. Das Gewicht der Watte-Pellets betrug hier lediglich 758 mg, im Vergleich zur Kortisongruppe mit 1440 mg und der unbehandelten Kontrollgruppe mit 1974 mg. Die Hemmung der Adhäsionsbildung im Vergleich zur Kontrollgruppe betrug in der Kortikoidgruppe 53%, in der Enzymgruppe 64%.

Uhlig [79] führte 1981 eine tierexperimentelle Studie zur Schwellungsprophylaxe nach exogenen Traumen an Rattenpfoten durch. Hier wurden sieben gebräuchliche, handelsübliche Pharmaka mit antiödematöser Wirkung, u.a. Indometacin, ASS und Oxyphenylbutazon neben zwei Enzympräparaten, Cumarin-Rutin und Bromelain auf ihre antiödematöse Wirkung an zuvor unter standardisierten Bedingungen traumatisierten Rattenpfoten getestet. Die Wirkung sämtlicher Pharmaka ließ sich signifikant von der Kontrollgruppe abgrenzen. Die besten Ergebnisse mit einer Reduktion des Ödems um 41% wies Bromelain auf.

Rehberger und Desser [56] induzierten in vitro die Synthese von TNF- α durch die Inkubation von PBMNC [peripheral-blood mononuclear cells] gesunder Donatoren mit Wobenzym R,

einem Polyzympräparat, sowie Bromelain und Papain, zweier aktiver Bestandteile von Wobenzym R. Höchste Spiegel von TNF α wurden zwischen 12 und 20 h nach Inkubation in allen drei Kontrollgruppen gemessen. Eine geringfügige Induktion einer TNF- β Synthese konnte nur durch Wobenzym R erreicht werden.

Steffen et al. [71] konnten in mehreren Tierversuchen nachweisen, daß präformierte und in Kaninchennieren abgelagerte Immunkomplexe, im Sinne einer iatrogen induzierten Immunkomplexnephritis, durch die orale Gabe von Trypsin und Papain fast vollständig abgebaut wurden. Ebenso wurde eine antigeninduzierte experimentelle Arthritis von Kaninchen durch Fütterung von Enzymgemischen gehemmt, wobei sich sowohl die Dosis als auch der Applikationszeitpunkt als entscheidend erwies [32, 70].

Der Nutzen hydrolytischer Enzyme zur Prophylaxe und Therapie strahlenbedingter Nebenwirkungen ist durch klinische Studien bisher wenig belegt. Barth und Graebner [4] konnten in Tierversuchen zeigen, daß strahlenbedingte Nebenwirkungen durch die Einnahme von hydrolytischen Enzymen positiv beeinflusst werden.

In einer randomisierten, prospektiven Studie von Beaufort [5] konnte nachgewiesen werden, daß Patienten, die unter Radiatio von Carcinomen im Abdominalbereich gleichzeitig ein Präparat aus Enzymen und Thymusextrakt einnahmen, eine statistisch signifikant kürzere Dauer von Nebenwirkungen aufwiesen, als die Kontrollgruppe. Sowohl die Schwere, als auch die Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen blieben durch die Applikation hydrolytischer Enzyme jedoch unbeeinflusst.

1.5 Fragestellung und Hypothesen

Ziel der vorliegenden Studie war die Erfassung von Nebenwirkungen einer adjuvanten Strahlenbehandlung im Beckenbereich sowie die Möglichkeit ihrer Beeinflussung durch die simultane Einnahme hydrolytischer Enzyme.

Die Hypothesen der Untersuchung lauteten wie folgt:

1. Das Ausmaß der Nebenwirkungen unter einer adjuvanten Bestrahlung des Beckens nach operativer Entfernung eines Tumors in diesem Bereich wird durch die gleichzeitige Einnahme hydrolytischer Enzyme reduziert.
2. Die Dauer der Nebenwirkungen einer adjuvanten Bestrahlung des Beckens nach operativer Entfernung eines Tumors in diesem Bereich wird durch die simultane Einnahme hydrolytischer Enzyme reduziert.

Die Fragestellung wurde im Zeitraum vom März 1994 bis Juni 1997 in der Strahlenklinik der Städtischen Kliniken Offenbach als prospektive, randomisierte Doppelblind-Studie der Phase III gemäß GCP - Richtlinien untersucht.

2. Untersuchungsaufbau und Methoden

2.1 Beschreibung der Stichprobe

Es wurden 56 Patienten (n = 28 je Gruppe) in die Studie aufgenommen.

2.1.1 Einschlußkriterien

- Patienten, bei denen die Indikation zur Strahlenbehandlung aufgrund folgender Erkrankungen gestellt wurde:
 - weibliche und männliche Patienten nach Operation eines Carcinoms im Bereich des Rectums oder des rectosigmoidalen Übergangs (ab DUKES B2)
 - Patientinnen nach Operation eines Carcinoms im Bereich des Uterus und der Cervix
- makroskopisch vollständige Tumorentfernung
- Alter > 18 Jahre
- Patienten, die über die Studie aufgeklärt wurden und ihr Einverständnis schriftlich erklärt haben.

2.1.2 Ausschlußkriterien

- Bestrahlung aus palliativer Indikation
- Versorgung mit einem Anus Praeter
- bekannte Unverträglichkeit gegenüber Enzympräparaten
- bekannte Unverträglichkeit von einem oder mehreren in der Prüfmedikation enthaltenen Hilfsstoffen
- Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie

2.2 Allgemeine Charakterisierung der Stichprobe

Nachfolgend wird eine Charakterisierung der Stichprobe hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, der Tumorentitäten und des Gradings, sowie der Bestrahlungstechnik und der zusätzlichen adjuvanten Therapien vorgenommen. Eine differenzierte Betrachtung der beiden Untersuchungsgruppen wird nur für jene Variablen erstellt, die im Hinblick auf Nebenwirkungen unter Strahlentherapie von Bedeutung sein könnten. Bei allen übrigen wurde auf eine Differenzierung verzichtet und lediglich das Gesamtkollektiv beschrieben.

Tab. 2.1: Altersverteilung in den beiden untersuchten Gruppen

	ohne WOE		mit WOE	
	Anzahl	%	Anzahl	%
21-30	1	3,6	2	7,1
31-40	1	3,6	4	14,3
41-50	4	14,3	5	17,9
51-60	12	42,9	5	17,9
61-70	6	21,4	9	32,1
71-80	4	14,3	3	10,7
gesamt:	28	100	28	100

Tabelle 2.1 zeigt die Altersverteilung der Patienten bei Diagnosestellung. In der Kontrollgruppe war jeweils ein Patient (3,6%) zwischen 21-30 und 31-40 Jahren alt. 4 Patienten (14,3%) waren 41-50 Jahre, 12 Patienten (42,9%) 51-60 Jahre, weitere 6 Patienten (21 %) 61-70 Jahre und 4 Patienten (14,3%) zwischen 71 und 80 Jahren alt. Dies entspricht einem Durchschnittsalter von AM = 57,3 Jahren (Std. = 11,7).

In der Untersuchungsgruppe waren 2 Patienten (7,4%) 21-30 Jahre, 4 Patienten (14,3%) 31-40 Jahre, jeweils 5 Patienten (17,9%) 41-50 bzw. 51-60 Jahre alt. Weitere 9 Patienten (32%) befanden sich in der Altersgruppe 61-70 Jahre, 3 Patienten (10,7%) in der Gruppe der 71-80 Jährigen. Das Durchschnittsalter dieser Gruppe betrug AM = 53,8 Jahre (Std. = 14,8).

Bezogen auf die Gesamtstichprobe betrug das Durchschnittsalter AM = 55,6 (Std. = 13,4) Jahre. Eine statistische Überprüfung der Altersverteilungen in den beiden Teilstichproben ergab keine signifikanten Abweichungen.

Tab. 2.2: Geschlechtsverteilung in den beiden untersuchten Gruppen

	ohne WOE		mit WOE	
	Anzahl	%	Anzahl	%
weiblich	20	46,5	23	53,5
männlich	8	61,5	5	38,5

In der Gesamtstichprobe befanden sich 43 (76%) Frauen und 13 (32,2%) Männer. In der Kontrollgruppe entsprach dies 20 Frauen (46,5% der Frauen aus der Gesamtstichprobe) und 8 Männern (61,5% der Männer aus der Gesamtstichprobe). In der Untersuchungsgruppe befanden sich 23 Frauen (53,5% der Frauen der Gesamtstichprobe) und 5 Männer (38,5 der Männer der Gesamtstichprobe). Die vorgefundenen Häufigkeiten von Männern und Frauen in den beiden Untersuchungsgruppen weichen statistisch nicht von den erwarteten Häufigkeiten ab ($\chi^2=1,20$; n.s.).

2.3 Diagnosen und Krankheitsstadien

Tab. 2.3: Tumorentitäten in der Gesamtstichprobe

N = 56	Anzahl	%
Rectum Ca	17	30,4
Sigma Ca	6	10,7
Corpus Ca	16	28,6
Cervix Ca	14	25,0
Vulva Ca	1	1,8
Leiomyosarkom	1	1,8
Prostata Ca	1	1,8
Gesamt	56	100

Als häufigste Tumorentität in der Gesamtstichprobe fand sich das Rectum Carcinom in 17 Fällen (30,4%), gefolgt von 16 Corpus Carcinomen (28,6%) und 14 Cervix Tumoren (25,0%). Sechsmal (10,8%) waren die Sigma Carcinome vertreten, jeweils einmalig (1,8%) ein Vulva und Prostata Ca, sowie ein Leiomyosarkom des Uterus.

Tab. 2.4: Tumorentitäten in den beiden Stichproben

N = 56	ohne WOB		mit WOB	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Rectum Ca	12	70,6	5	29,4
Sigma Ca	2	33,3	4	66,7
Corpus Ca	9	56,3	7	43,8
Cervix Ca	3	21,4	11	78,6
Vulva Ca	1	100	0	0
Leiomyosarkom	0	0	1	100
Prostata Ca	1	11	0	0

Tab. 2.4 erläutert die Verteilung der einzelnen Tumorlokalisationen auf die beiden Stichproben. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf eine Tumorentität in der Gesamtstichprobe. So fanden sich in der Placebogruppe 12 Rectum Carcinome, was 70,6 Prozent aller Rectumtumoren in der Gesamtstichprobe entsprach. Das Corpus Carcinom war mit 9 Fällen (56,3%) in der Placebogruppe vertreten, das Cervix Carcinom dreimalig (21,4%), das Sigma Carcinom zweimalig (33,3% aller Sigma Carcinome). Desweiteren befanden sich ein Vulva Carcinom (100%) und ein Prostata Carcinom (100%) in der Kontrollgruppe.

In der Untersuchungsgruppe lag die Verteilung wie folgt: 5 (29,4) Rektum- und 4 (66,7%) Sigma Carcinome. Das Corpus Carcinom verteilte sich mit 7 Fällen zu 43,8%, das Cervix Ca mit 11 Fällen zu 78,6% und das Leiomyosarkom mit nur einem Fall zu 100% auf die Untersuchungsgruppe. Es ergibt sich somit keine homogene Verteilung der einzelnen Tumorentitäten in den beiden Stichproben. Eine Beeinflussung der Ergebnisse ist hierdurch jedoch nicht zu erwarten.

Tab. 2.5: Tumorstadien in der Gesamtstichprobe

n = 56	Anzahl	%
T1N0M0	11	20,0
T1N1M0	3	5,5
T2N0M0	10	18,2
T2N1M0	2	3,6
T3N0M0	14	25,5
T3N1M0	9	16,4
T3N2M0	3	5,5
T3N3M0	1	1,8
T4NXM0	2	3,6

Tabelle 2.5 schlüsselt die Verteilung der TNM Tumorstadien in der Gesamtstichprobe auf. 11 (20,0%) Patienten zeigten ein T1N0M0 Stadium, 3 (5,5%) ein T1N1M0, 10 (18,2%) ein T2N0M0 Stadium. Bei 2 (3,6%) Personen wurde ein T2N1M0, bei 14 (25,5%) ein T3N0M0, in 9 (16,4%) Fällen ein T3N1M0 Stadium diagnostiziert. 3 (5,5%) Patienten wiesen einen T3N2M0 Tumor auf, ein (1,8%) weiterer ein T3N3M0 Stadium. Bei 2 (3,6%) Personen war ein T4NXM0 Stadium festgestellt worden.

Tab. 2.6: FIGO Stadien bei Cervix und Corpus Carcinomen

n = 29	Anzahl	%
Ib	7	24,1
Ic	7	24,1
IIa	1	3,4
IIb	9	31,0
IIIa	3	10,3
IIIb	2	6,9

Tabelle 2.6 beschreibt die Verteilung der FIGO Stadien bei den gynäkologischen Tumoren. Bei jeweils 7 (24,1%) Patientinnen waren Tumoren der Stadien FIGO Ib und Ic klassifiziert worden, bei einer Patientin (3,4%) ein FIGO IIa Stadium. 9 (31,0%) Frauen wiesen einen FIGO IIb Tumor auf, weitere 3 (10,3%) einen FIGO IIIa und 2 (6,9%) einen FIGOIIIb Tumor.

Tab. 2.7: Histologisches Grading der Tumoren in der Gesamtstichprobe

N = 56	Anzahl	%
G1	5	8,9
G2	28	50,0
G3	18	32,1
GX	5	8,9

Tab 2.7 erläutert die Verteilung des histologischen Gradings im Gesamtkollektiv. Bei 5 Patienten (8,9%) war der Tumor als G1, bei weiteren 28 (50,0%) als G2 eingestuft worden. 18 (32,1%) Tumoren wurden als G3 bewertet, bei 5 Fällen (8,9%) war kein Grading erfasst worden.

Der Abstand von der Operation zur Strahlentherapie betrug in der Kontrollgruppe durchschnittlich 63,0 Tage (Std. = 39,88). In der Untersuchungsgruppe war ein durchschnittlicher Zeitabstand von 58,0 (Std. = 31,88) Tagen zu verzeichnen. Die beiden Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich des zeitlichen Abstandes zwischen OP und Strahlentherapie nicht signifikant ($t_{\alpha/2}$; d.f. 36,48 = 1,16; n.s.).

Tab. 2.8: Abstand zwischen Operation und Beginn der Strahlenbehandlung in Tagen

	mit WOE (n = 29)		ohne WOE (n = 26)		P _($\alpha/2$, 53)
	AM	Std	AM	Std	
	53,2	20,9	63,5	40,6	n.s.

2.3.1 Komorbide Störungen

In Tab. 2.9 sind die komorbiden Erkrankungen gelistet, die die Patienten zu Behandlungsbeginn aufwiesen. Es fanden sich in der Untersuchungsgruppe fünfmalig kardiale Erkrankungen, in der Kontrollgruppe viermalig. Intestinale Erkrankungen und Miktionsstörungen waren in der Untersuchungsgruppe jeweils einmal vertreten, Anämien dreimal, keine dieser Erkrankungen zeigte sich in der Kontrollgruppe. Umgekehrt verhielt es sich mit dem Diabetes mellitus und chronischen Schmerzen, welche jeweils mit einem Fall in der Kontrollgruppe auftraten, in der Untersuchungsgruppe jedoch nicht. Eine Multimorbidität fand sich in drei Fällen in der Untersuchungsgruppe, in vier Fällen in der Kontrollgruppe. Sonstige Erkrankungen wurden in der Untersuchungsgruppe einmal diagnostiziert, in der Placebogruppe fünfmal.

Tab. 2.9: Verteilung der Begleiterkrankungen in beiden untersuchten Gruppen.

	mit WOE	ohne WOE
Kardiale Erkrankungen	5	4
Intestinale Erkrankungen	1	0
Anämie	3	0
Miktionsstörungen	1	0
Diabetes mellitus	0	1
Chronische Schmerzen	0	1
Multimorbidität	3	4
Sonstiges	1	5
Keine	15	12
	29	27

2.4 Therapie

2.4.1 Bestrahlungstechnik

Alle 56 Patienten wurden in einer 4 Felder - Box - Technik von 0, 90, 180 und 270 Grad über ein genau definiertes, standardisiertes Zielvolumen in rechnerplanoptimierter, CT gesteuerter Technik geplant und über einen Zeitraum von 5-6 Wochen bestrahlt. Die Einzelfraktionierung betrug 1,8 Gy täglich, an fünf Tagen pro Woche. Die angestrebte Zielvolumendosis war 50,4 Gy. Die Bestrahlungsplanung entsprach dem in der Literatur beschriebenen Standard (Herbert, Sack, Scherer). Zur Anwendung kamen bis 1994 eine CO 60 Gammastrahlung bei insgesamt 28 Patienten. Nach Installation eines Linearbeschleunigers erfolgte bei den übrigen 28 Patienten die Bestrahlung mittels einer Energie von 23 MV Photonen.

25 von 30 Patientinnen mit Corpus und Cervix Carcinomen erhielten zusätzlich eine intrakavitäre Brachytherapie (LDR-Afterloading).

2.4.2 Zusätzliche adjuvante Therapien

Tab. 2.10: Kontakttherapie in Afterloading-Technik beim Cervix und Corpus Carcinom in der Gesamtstichprobe

n = 30	Anzahl	%
mit Afterloading	25	83,3
ohne Afterloading	5	16,7

Im Gesamtkollektiv fanden sich 30 Patientinnen mit Corpus- oder Cervix Carcinomen. Von diesen wurden 25 (83,3%) mit einer endovaginalen Afterloading-Therapie behandelt, 5 Patientinnen erhielten kein Afterloading (Tabelle 2.8). Bei 24 Patientinnen wurde die Brachytherapie in wöchentlichen Abständen im Anschluß an die perkutane Strahlentherapie appliziert. Die Fraktionierung betrug 2 mal 5 Gy, zwei Frauen erhielten einmalig 10 Gy. Eine Patientin wurde mit dieser Fraktionierung vor der perkutanen Strahlentherapie des Beckens behandelt.

Tab. 2.11: Adjuvante Chemotherapien bei Rectum und Sigma Carcinomen

n = 23	Anzahl	%
Chemotherapie	14	60,9
Ohne Chemotherapie	9	39,1

Von den 23 Patienten mit Sigma und Rectum Carcinomen wurden 14 (60,9%) mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt. Diese wurde jedoch lediglich in 5 Fällen mit jeweils 3 Zyklen vor der Strahlentherapie appliziert und könnte somit, zumindest theoretisch, Einfluß auf die dokumentierten Ergebnisse genommen haben. Weitere 9 Patienten (39,1 %) erhielten keine Chemotherapie.

2.5 Strahlentherapieabbrüche

Bei insgesamt 4 Patienten (7,2%) wurde die Strahlentherapie vorzeitig beendet. Eine dieser Patientinnen trat genauer genommen die Strahlentherapie gar nicht an, nachdem sie im Aufklärungsgespräch über mögliche Strahlennebenwirkungen informiert worden war. Ein (1,8%) weiterer Patient schied nach einer Summendosis von 5,4 Gy aus, nachdem er durch Angehörige verunsichert worden war. Nach 39,6 Gy mußte eine Strahlentherapie (1,8%) aufgrund starker Hautrötungen beendet werden. Im Rahmen mehrfacher Bestrahlungspausen bei ausgeprägter Diarrhoe schied ein weiterer Patient (1,8%) nach einer Summendosis von 45 Gy aus. Jeweils zwei (3,6%) der obengenannten Personen gehörte der Untersuchungsgruppe an, zwei (3,6%) der Placebogruppe.

2.6 Beschreibung der verwendeten Meßverfahren

Jeder der 56 Patienten erhielt täglich 3 x 4 “Enzymdragees”, welche in 28 Fällen einem Placebo von identischem Aussehen entsprachen, in den übrigen 28 Fällen folgende Zusammensetzung hydrolytischer Enzyme enthielt:

- 100 mg Papain (270 F.I.P.E)
- 40 mg Trypsin (29 ukat)
- 40 mg Chymotrypsin (200 ukat)

Als Hilfsstoffe kamen zur Anwendung : Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Methacrylsäure, Copolymerisat Typ A, Macrogol 6000, Dibutylphthalat, Lactose. Alle Dragees waren magensaftresistent lackiert.

2.6.1 Erhebung der untersuchten Kriterien

An den folgenden sechs Meßzeitpunkten wurden anhand einer vierstufigen Skala die vorhandenen Symptome der einzelnen Patienten durch den Prüfarzt erfaßt und dokumentiert:

t_0	= 3 Tage vor Behandlungsbeginn
t_1	= 3. Behandlungstag
t_2	= 8. Behandlungstag
t_3	= 15. Behandlungstag
t_4	= 21. Behandlungstag
t_5	= 28. Behandlungstag
t_6	= 35. Tag / Abschlußuntersuchung

Der folgenden Übersicht sind die erhobenen *Wirksamkeitskriterien* sowie die dabei verwendeten Antwortskalen zu entnehmen:

- Übelkeit (0 = ohne / 1 = Nahrungsaufnahme vermindert / 2 = Nahrungsaufnahme stark vermindert / 3 = keine nennenswerte Nahrungsaufnahme möglich)
- Erbrechen (0 = ohne / 1 = 1 x in 24 h / 2 = 2-5 x in 24 h / mehr als 5 x in 24 h)
- Müdigkeit (0 = ohne / 1 = kein nennenswerter Verlust der tägl. Aktivität / 2 = Verlust der tägl. Aktivität, Bettruhe an <50% der hellen Tageszeit / 3 = Bettruhe > 50% der hellen Tageszeit)
- Hautreaktionen (0 = ohne / 1 = trockene Epitheliolysen / 2 = feuchte Epitheliolysen / 3 = sehr starke weitere Hautreaktionen)
- Diarrhoe (0 = ohne / 1 = Zunahme der Stühle um 2-3 pro Tag / 2 = Zunahme der Stühle um 4 - 6 pro Tag / Zunahme der Stühle um mehr als 6 pro Tag)

Desweiteren wurde an jedem der oben beschriebenen Meßzeitpunkte die Notwendigkeit einer Zusatzmedikation aufgrund strahlenbedingter Nebenwirkungen dokumentiert. Die Präparate wurden nach Stoffgruppen getrennt erfaßt. Die Meßzeitpunkte t_2 , t_3 , t_4 , t_5 , und t_6 dienten zusätzlich der Dokumentation der erreichten Strahlendosis und falls notwendig, der zwischenzeitlichen symptombedingten Unterbrechung der Strahlentherapie bzw. unerwünschter Nebenwirkungen.

Zusätzlich wurde an den Untersuchungstagen t_0 , t_3 , t_4 und t_5 Laborkontrollen zu folgenden Parametern erhoben und als *Verträglichkeitsparameter* dokumentiert:

- BSG
- Hämoglobin
- Leukozyten
- Erythrozyten
- Lymphozyten
- Thrombozyten
- Alkalische Phosphatase
- Gamma - GT
- SGPT
- SGOT
- Natrium, Kalium, Chlorid

Diese Parameter wurden am letzten Untersuchungstag durch eine subjektive Beurteilung der Prüftherapie durch den Arzt und Patienten ergänzt. Zu den Kriterien Wirksamkeit und Verträglichkeit nahmen beide nach der folgenden Skala Stellung:

- 0 = sehr gut
- 1 = gut
- 2 = mäßig
- 3 = unbefriedigend
- 4 = schlecht

3. Statistische Methoden und Ergebnisse

3.1 Gesamt-Symptombelastung

Der Datensatz wurde zunächst nach dem im Studienprotokoll der Firma Mucos festgelegten Verfahren ausgewertet (S. 13). Demnach soll als Hauptzielgröße der bei Therapieende gebildete Summenscore aus den Nebenwirkungen über alle Meßzeitpunkte und alle Symptombereiche hinweg herangezogen werden. Da bei dieser Vorgehensweise Meßgrößen aggregiert werden, die - trotz einheitlich vierstufiger Ratingskala - nur bedingt miteinander vergleichbar sind, kann nicht vorausgesetzt werden, daß die resultierenden Summenscores Intervallskalenniveau besitzen. Folglich wird zur Signifikanzprüfung der Mann-Whitney-U-Test herangezogen, der die Testung von Unterschiedshypothesen bei lediglich ordinalskalierten Daten ermöglicht.

Der Signifikanztest ergibt für die Annahme gleicher Symptombelastung eine Wahrscheinlichkeit von $p = .732$. Somit kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht behauptet werden, daß die Symptombelastung unter Strahlentherapie des Beckens bei gleichzeitiger Einnahme von hydrolytischen Enzymen gegenüber der Symptombelastung in der Kontrollgruppe niedriger ausfällt.

Um zu einem differenzierteren Bild der Symptombelastung unter Berücksichtigung möglicher Unterschiede in den einzelnen Symptombereichen zu gelangen, kann nun eine nach Symptombereichen getrennte Aggregation der Daten über alle Meßzeitpunkte hinweg vorgenommen werden. Dies hat zusätzlich den Vorteil, daß eine Auswertung der Daten auf Intervallskalenniveau möglich ist. In Tabelle 3.1 sind die mittleren Gesamtsymptombelastungen über alle Meßzeitpunkte hinweg, getrennt nach Symptombereichen, aufgeführt. Um die Wirksamkeit einer Enzymbehandlung mit WOBÉ-Mugos Dragees für jede einzelne der untersuchten Nebenwirkungen zu ermitteln, wurden jeweils t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Zur Eindämmung einer bei mehreren Mittelwertvergleichen möglicherweise auftretenden Kumulierung von α -Fehlerwahrscheinlichkeiten wurde das α -Fehlerniveau zur Prüfung der Hypothesen auf 1% festgesetzt.

Wie zu erkennen ist, fielen die Unterschiede zwischen Untersuchungsgruppe und Kontrollgruppe in keiner der untersuchten Symptomvariablen signifikant aus.

Tab. 3.1: Mittlere Gesamtsymptombelastung in den einzelnen Symptombereichen über alle Meßzeitpunkte hinweg

	mit WOBÉ		ohne WOBÉ		P _($\alpha/2$, 54)
	AM	Std	AM	Std	
Diarrhoe	3,54	3,01	3,29	2,83	n.s.
Übelkeit	,75	1,19	,43	,90	n.s.
Erbrechen	,29	,55	,19	,68	n.s.
Hautreaktionen	1,79	1,67	1,00	1,73	n.s.
Müdigkeit	2,38	2,83	3,24	3,22	n.s.

Tab. 3.1 erläutert die Symptombelastung in beiden Stichproben über alle Meßzeitpunkte hinweg. Für die Diarrhoe ergab sich in der Untersuchungsgruppe ein AM = 3,54 (Std. 3,01),

für das Auftreten von Erbrechen AM = ,29 (Std. ,55), für Hautreaktionen AM = 1,79 (Std. 1,67), für die Müdigkeit AM = 2,38 (Std. 2,83) und abschließend für die Übelkeit in der Untersuchungsgruppe AM = ,75 (Std. 1,19).

In der Placebogruppe wurden die Werte wie folgt ermittelt: Für die Diarrhoe fand sich ein AM = 3,29 (Std. 2,83), das Erbrechen wurde mit AM = ,19 (Std. ,68) ermittelt, die Hautreaktionen mit AM = 1,00 (Std. 1,73). Desweiteren errechnete sich die Müdigkeit in der Placebogruppe mit AM = 3,24 (Std. 3,22) und die Übelkeit mit AM = ,43 (Std. ,90)

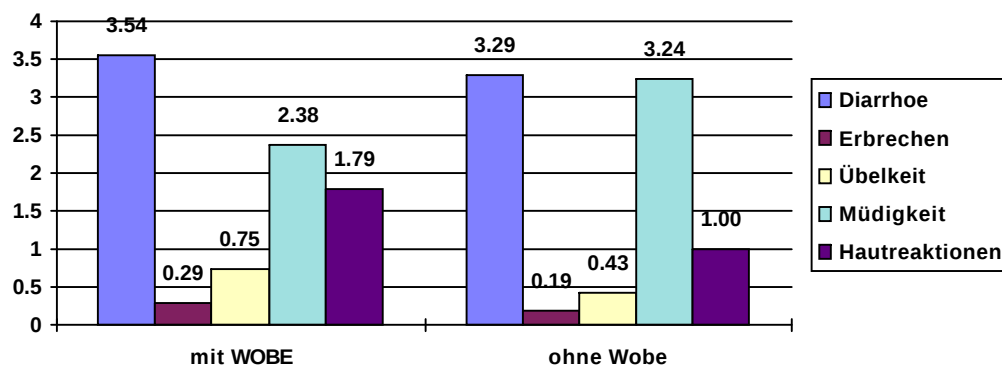


Abb. 3.1: Gegenüberstellung Gesamtsymptombelastung in den einzelnen Symptombereichen über alle Meßzeitpunkte hinweg

3.2 Veränderungen der einzelnen Symptombelastungen über die Meßzeitpunkte hinweg

Die Tabellen 3.2 - 3.6 enthalten Gegenüberstellungen der durchschnittlichen Belastungen in den einzelnen Nebenwirkungsbereichen im Verlauf der Untersuchung an den einzelnen Meßzeitpunkten. Zusätzlich werden die Verläufe jeweils graphisch veranschaulicht, wobei hier lediglich die Mittelwerte berücksichtigt werden können. Eine Betrachtung der Standardabweichungen macht deutlich, daß die auf das Treatment zurückzuführenden Effekte nur sehr gering sind. Auf die Durchführung einer Varianzanalyse wird daher verzichtet.

Tab. 3.2: Symptombelastung bzgl. Diarrhoe zu den einzelnen Meßzeitpunkten

Zeitpunkt t	mit WOE		ohne WOE	
	AM	Std	AM	Std
t ₀	,00	,00	,07	,26
t ₁	,14	,35	,28	,61
t ₂	,64	,99	,33	,64
t ₃	,88	,91	,71	,96
t ₄	1,04	1,07	,86	,99
t ₅	,79	,93	,76	1,00
t ₆	,38	,75	,32	,48

Tab. 3.2 gibt eine Übersicht über die Symptombelastung bezüglich der Diarrhoe zu den einzelnen Meßzeitpunkten. In die Berechnung ist jedes Auftreten einer Diarrhoe mit einbezogen worden. Zu einem späteren Zeitpunkt erfolgt noch die differenzierte Betrachtung der schweren und sehr schweren unerwünschten Ereignisse.

In der Untersuchungsgruppe fand sich zum Zeitpunkt t_0 keine Diarrhoe, zum Zeitpunkt t_1 ein AM = ,14 (Std. ,35). Bis zum 21. Behandlungstag (t_4) stieg die Belastung durch die Diarrhoe kontinuierlich an. So entsprach am t_2 AM = ,64 (Std. ,99), am t_3 AM = ,88 (Std. ,91) und am t_4 AM = 1,14 (Std. 1,07). Von diesem Zeitpunkt an nahm die Symptombelastung wieder ab. Zum Zeitpunkt t_5 war AM = ,79 (Std. ,93), an t_6 lediglich ,38 (Std. ,75).

In der Kontrollgruppe fand sich ein ähnliches Belastungsmuster. Bereits an t_0 bestand eine Symptombelastung entsprechend AM = ,07 (Std. ,26). Ein kontinuierlicher Anstieg erfolgte über t_1 : AM = ,28 (Std. ,61), t_2 : AM = ,33 (Std. ,64), t_3 : AM = ,71 (Std. ,96) und t_4 : AM = ,86 (Std. ,99). Zu den letzten beiden Meßzeitpunkten waren auch die Werte in der Kontrollgruppe rückläufig. t_5 : AM = ,76 (Std. 1,00) und t_6 : AM = ,32 (Std. ,48).

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

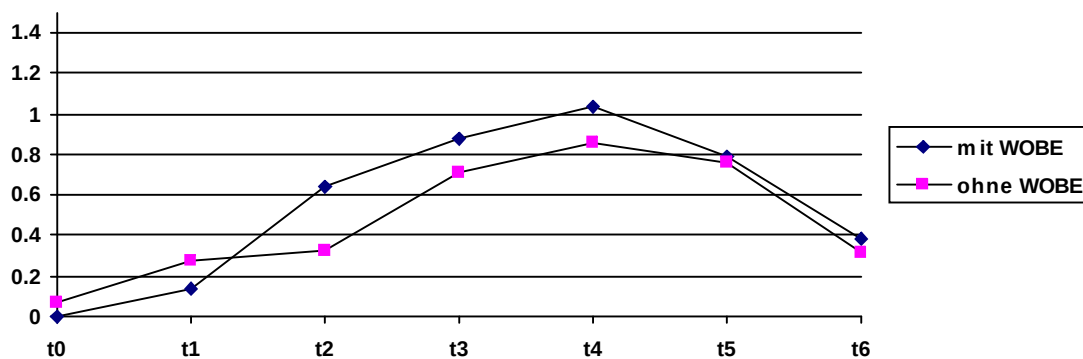


Abb. 3.2: Vergleich Symptombelastung Diarrhoe t_0 - t_6

Tab. 3.3: Gesamtsymptombelastung bzgl. Übelkeit zu den einzelnen Meßzeitpunkten

Zeitpunkt t	mit WOE		ohne WOE	
	AM	Std	AM	Std
t ₀	,03	,18	,00	,00
t ₁	,10	,41	,12	,44
t ₂	,25	,52	,00	,00
t ₃	,15	,37	,13	,34
t ₄	,12	,33	,14	,64
t ₅	,21	,42	,14	,36
t ₆	,08	,27	,05	,21

Der Symptomkomplex Übelkeit und Erbrechen stellte einen geringen Belastungsfaktor unter der Strahlentherapie dar. Bereits vor Beginn der Therapie bestand in der Untersuchungsgruppe Übelkeit im AM = ,03 (Std. ,18). Zum Zeitpunkt t_1 errechnete sich AM = ,10 (Std. ,41), an t_2 AM = ,25 (Std. ,52). Zu den Zeitpunkten t_3 und t_4 lagen die Werte mit AM = ,15 (Std. ,37) und AM = ,12 (Std. ,33) vergleichbar nahe beieinander. An t_5 war AM = ,21 (Std. ,42) und an t_6 mit AM = ,08 (Std. ,27) fast wieder auf dem Ausgangsniveau.

In der Kontrollgruppe lagen die Werte vergleichsweise niedriger. Zu den Zeitpunkten t_0 und t_2 wurde keine Übelkeit dokumentiert, an t_1 betrug AM = ,12 (Std. ,44), an t_2 = ,132 (Std. ,34). Vergleichbar stellten sich die Werte an t_5 und t_6 mit AM = ,14 (Std. ,64 / ,36) dar. Zur Abschlußuntersuchung war AM = ,05 (Std. ,21).

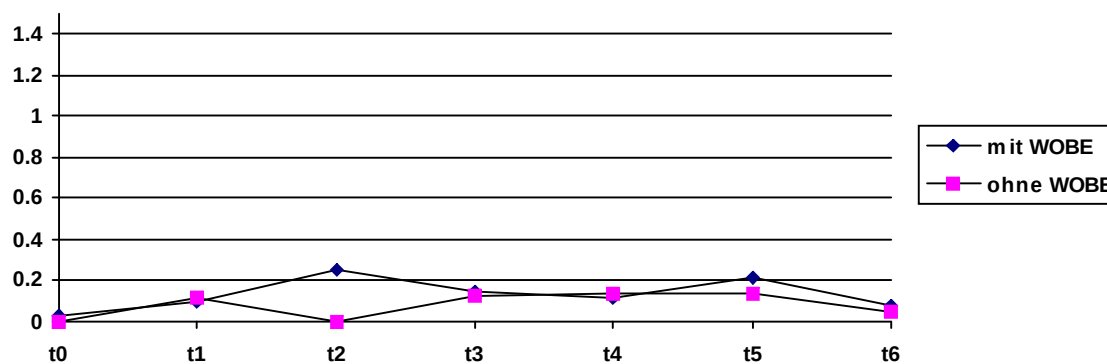


Abb. 3.3: Vergleich Symptombelastung Übelkeit t_0 - t_6

Tab. 3.4: Symptombelastung bzgl. Erbrechen zu den einzelnen Meßzeitpunkten

Zeitpunkt t	mit WOE		ohne WOE	
	AM	Std	AM	Std
t ₀	,00	,00	,00	,00
t ₁	,03	,18	,00	,00
t ₂	,07	,26	,00	,00
t ₃	,00	,00	,00	,00
t ₄	,08	,27	,14	,64
t ₅	,08	,28	,04	,21
t ₆	,03	,19	,00	,00

Tab.3.3 und Abb.3.4 erläutern die Symptombelastung bezüglich des Erbrechens zu den einzelnen Meßzeitpunkten. In der Enzymgruppe wurde zum Zeitpunkt t_0 und t_3 gar kein Erbrechen registriert, für die Kontrollgruppe galt dies sogar für die Zeitpunkte t_0 bis t_3 . Im übrigen war ein geringfügiger Anstieg in beiden Gruppen bis zu Zeitpunkt t_4 zu beobachten. So war in der Kontrollgruppe an t_1 AM = ,03 (Std. ,18), an t_2 AM = ,07 (Std. ,26) und an t_4 bzw t_5 jeweils AM = ,08 (Std.,27 / ,28). Zum Ende der Strahlentherapie nahm der Wert auf AM = ,03 (Std. ,19) ab.

In der Kontrollgruppe wurden lediglich zum Zeitpunkt t_4 ein AM = ,14 (Std. ,64) und an t_5 ein AM = ,04 (Std. ,21) gemessen. An den übrigen Untersuchungszeitpunkten wurde kein Erbrechen registriert.

Es war folglich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen erkennbar.

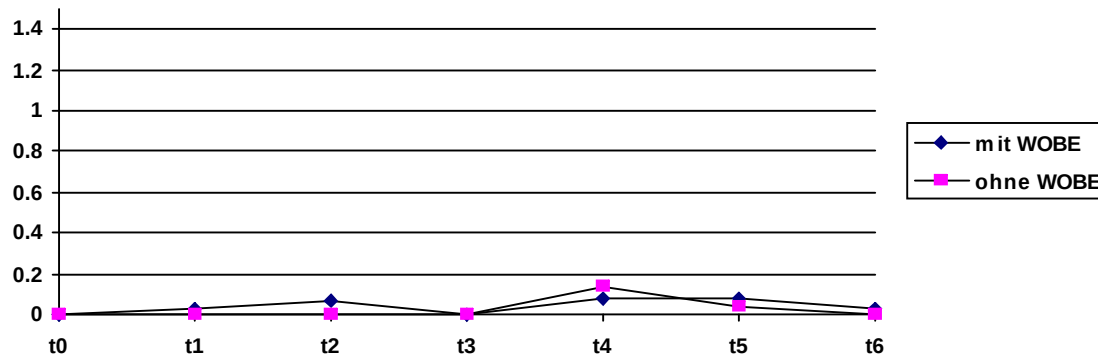


Abb. 3.4: Vergleich Symptombelastung Erbrechen $t_0 - t_6$

Tab. 3.5: Symptombelastung bzgl. Hautreaktionen zu den einzelnen Meßzeitpunkten

Zeitpunkt t	mit WOE		ohne WOE	
	AM	Std	AM	Std
t ₁	,03	,19	,00	,00
t ₂	,11	,57	,00	,00
t ₃	,27	,82	,13	,34
t ₄	,35	,85	,32	,78
t ₅	,75	1,07	,33	,58
t ₆	,50	,76	,41	,85

Hautreaktionen stellten neben der Diarrhoe, den Hauptbelastungsfaktor unter der Strahlentherapie des Beckens dar. Sie waren in der Enzymgruppe ausgeprägter zu beobachten, jedoch nicht statistisch signifikant wertbar, aufgrund der großen Standardabweichungen.

In der Enzymgruppe ergab sich bis zum Zeitpunkt t_5 ein Ansteigen des Belastungsfaktors Hautreaktionen. Zum Zeitpunkt t_1 betrug AM = ,03 (Std. ,19), an t_2 ,11 (Std. ,57), an t_3 ,27 (Std. ,82), an t_4 ,35 (Std. ,85) und zum Zeitpunkt t_5 schließlich AM = ,75 (Std. 1,07). Bei der Abschlußuntersuchung wurden Hautreaktionen nur noch im AM = ,50 (Std. ,76) registriert.

In der Kontrollgruppe fiel die Belastung geringfügiger aus. Von t_0 bis t_2 wurden keinerlei Hautreaktionen gemessen. An t_3 betrug AM = ,13 (Std. ,34), zum Zeitpunkt t_4 ,32 (Std. ,78). Bis zur Abschlußuntersuchung wurde in dieser Gruppe ein leichtes Ansteigen der Werte beobachtet mit AM = ,33 (Std. ,58) zum Zeitpunkt t_5 und AM = ,41 (Std. ,85) am letzten Untersuchungstag.

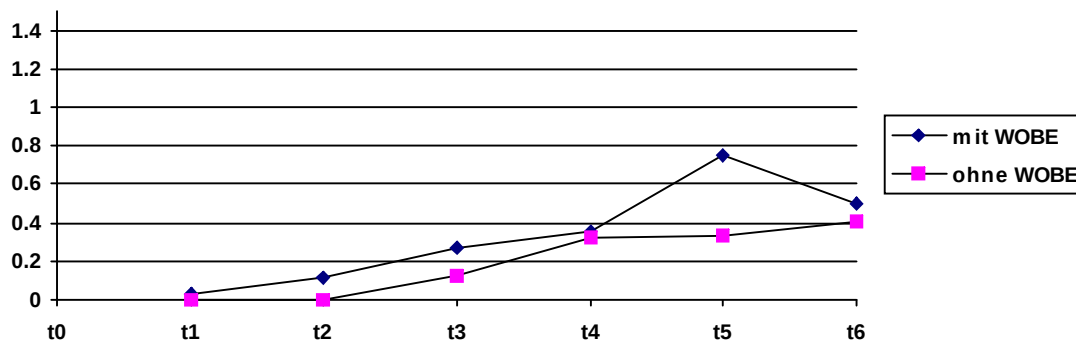


Abb. 3.5: Vergleich Symptombelastung Hautreaktionen t_0 - t_6

Tab. 3.6: Symptombelastung bzgl. Müdigkeit zu den einzelnen Meßzeitpunkten

Zeitpunkt t	mit WOE		Ohne WOE	
	AM	Std	AM	Std
t_0	,31	,47	,26	,44
t_1	,34	,61	,52	,51
t_2	,32	,55	,42	,58
t_3	,50	,58	,54	,59
t_4	,42	,64	,59	,66
t_5	,42	,65	,62	,67
t_6	,31	,55	,55	,59

Müdigkeit bestand in beiden Gruppen schon vor Beginn der Strahlentherapie. Sie betrug in der Enzymgruppe ,31 (Std. ,47) und in der Placebogruppe ,26 (Std. ,44). Wie aus Abb.3.6 ersichtlich, blieb die Müdigkeit über den gesamten Behandlungsverlauf fast unverändert bestehen, beide Kurven verlaufen in etwa parallel, mit einer geringfügig höher meßbaren Müdigkeit in der Placebogruppe, die sich jedoch als nicht statistisch signifikant erwies.

Zum Zeitpunkt t_1 war AM = ,34 (Std. ,61), an t_2 AM = ,32 (Std. ,55) und an t_3 AM = ,50 (Std. ,58). Anschließend waren die Werte leicht rückläufig. Zu den Zeitpunkten t_4 und t_5 betrug AM = ,42 (Std. ,64 / ,65), abschließend ,31 (Std. ,55).

Für die Kontrollgruppe wurden folgende Werte registriert: Zeitpunkt t_1 : AM = ,52 (Std. ,51), t_2 : AM = 42, t_3 : AM = ,54 (Std. ,59), t_4 : AM = ,59 (Std. ,66). Der höchste Meßpunkt in dieser Gruppe wurde zum Zeitpunkt t_5 mit AM = ,62 (Std. ,67) erreicht. Bei der Abschlußuntersuchung betrug AM = ,55 (Std. ,59).

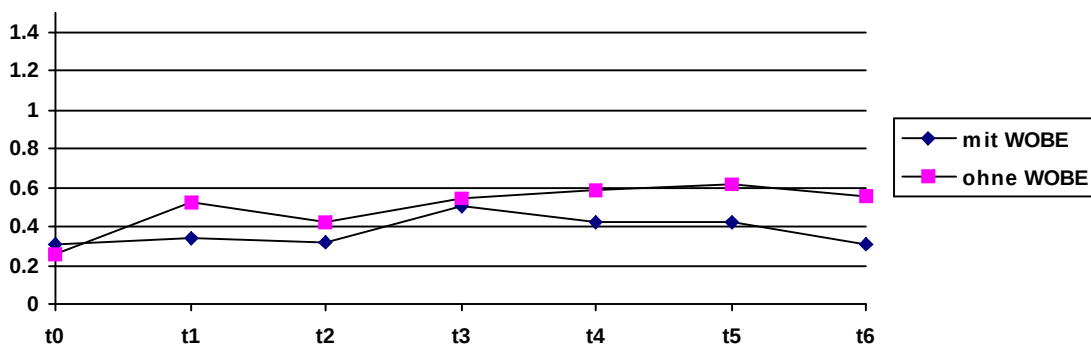


Abb. 3.6: Vergleich Symptombelastung Müdigkeit t₀ - t₆

In Tabelle 3.7 wird eine Gegenüberstellung der maximalen Differenzen zwischen Basiswert und maximaler Symptomausprägung in den einzelnen Parametern vorgenommen. Auch hier ergeben sich in sämtlichen Symptombereichen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen.

In Bezug auf die Diarrhoe lag die Differenz in der Enzymgruppe bei AM = 1,04 (Std. 1,08), in der Kontrollgruppe mit AM = ,82 (Std. 1,05) etwas niedriger. Für den Faktor Erbrechen stellte sich die Situation umgekehrt dar. Diese Komplikation war mit AM = ,08 (Std. ,27) in der Untersuchungsgruppe geringfügiger, als in der Placebogruppe AM = ,14 (Std. ,64). Für die Hautreaktionen betrug AM = ,75 (Std. 1,07) und für die Müdigkeit AM = ,19 (Std. ,57) in unserer Untersuchungsgruppe, demgegenüber errechnete sich in der Placebogruppe für die Hautreaktionen eine Differenz von AM = ,33 (Std. ,58) und für die Müdigkeit von AM = ,25 (Std. ,68).

Tab. 3.7: Gegenüberstellung Differenz zwischen Basiswert und höchster Symptomausprägung

	mit WOE		ohne WOE		p (α/2, 54)
	AM	Std	AM	Std	
Diarrhoe	1,04	1,08	,82	1,05	n.s.
Übelkeit	,21	,08	,14	,08	n.s.
Erbrechen	,08	,27	,14	,64	n.s.
Hautreaktionen	,75	1,07	,33	,58	n.s.
Müdigkeit	,19	,57	,25	,68	n.s.

3.3 Anzahl schwerer Nebenwirkungsereignisse

Wurden bis zu diesem Zeitpunkt alle aufgetretenen Nebenwirkungen mitberücksichtigt, sollen die in Tab. und Abb. 3.7 dargestellten Berechnungen eine Einschätzung der schweren und sehr schweren unerwünschten Ereignisse geben.

Die mittlere Anzahl schwerer und sehr schwerer Diarrhoen, definiert als eine Zunahme der täglichen Stühle um 4-6 bzw mehr als 6 pro Tag, trat in der Enzymgruppe mit einem AM = 1,03 (Std. 1,18), in der Kontrollgruppe mit AM = ,63 (Std. 1,18) auf. Obwohl dieses Ergebnis deutlich niedriger liegt, waren die Unterschiede aufgrund der hohen Standardabweichungen nicht statistisch signifikant.

Starke und stärkste Übelkeit wurde in beiden Gruppen mit AM = ,07 (Std. ,26 / ,27) nur selten dokumentiert und so trat auch ein ausgeprägtes Erbrechen, definiert als 2-5 maliges Erbrechen in 24h, bzw mehr als fünfmaliges Erbrechen in 24 h, in der Untersuchungsgruppe gar nicht, in der Kontrollgruppe mit AM = ,04 (Std. ,19) äußerst selten auf.

Starke und sehr starke Hautreaktionen wurden in beiden Gruppen mit AM = ,34 (Std. ,61) für die Untersuchungsgruppe und AM = ,22 (Std. , 64) vergleichbar häufig und ohne statistisch signifikante Unterschiede vermerkt. Das gleiche gilt für die Müdigkeit mit AM = ,31 (Std. ,81) für erstere und AM = ,26 (Std. 1,02) für letztere Gruppe.

Tab. 3.8: Mittlere Anzahl schwerer und sehr schwerer unerwünschter Ereignisse in einzelnen Symptombereichen über alle Meßzeitpunkte hinweg

	mit WOB		ohne WOB		p (α/2, 54)
	AM	Std	AM	Std	
Diarrhoe	1,03	1,18	,63	1,18	n.s.
Übelkeit	,07	,26	,07	,27	n.s.
Erbrechen	,00	,00	,04	,19	n.s.
Hautreaktionen	,34	,61	,22	,64	n.s.
Müdigkeit	,31	,81	,26	1,02	n.s.

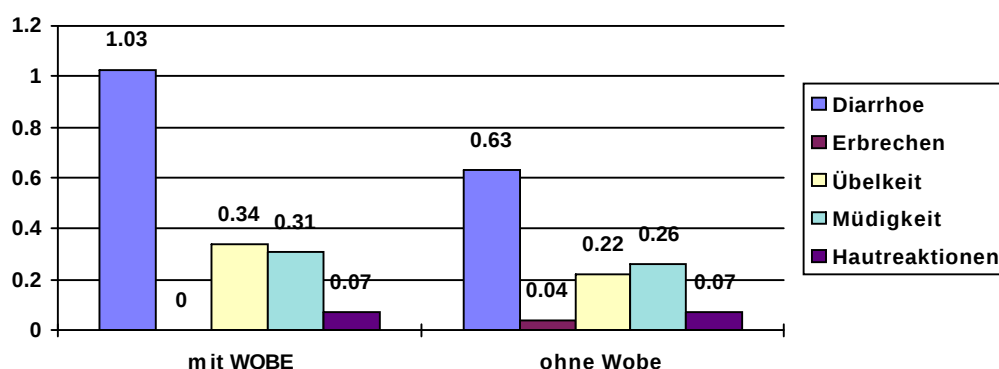


Abb. 3.7: Gegenüberstellung der Anzahl schwerer Nebenwirkungsereignisse in den einzelnen Symptombereichen

3.4 Behandlungsunterbrechungen und Therapieabbrüche

Tab. 3.9: Abbrüche der Studienmedikation zu den einzelnen Meßzeitpunkten

Zeitpunkt t	mit Wobe	ohne Wobe
t ₁	1	2
t ₂	1	0
t ₃	1	1
t ₄	0	1
t ₅	0	0
t ₆	1	0
Abbrüche insgesamt	4	4

Insgesamt wurde die Studienmedikation in acht Fällen auf Wunsch der Patienten abgesetzt. Die Gründe hierfür waren vielfältig und reichten von einem Abraten von seiten der Freunde und Angehörigen bis dahin, daß Patienten die Prüfmedikation mit subjektiv oder objektiv erlebten Symptomen in Verbindung brachten. Der Zeitpunkt der Abbrüche ist Tab. 3.9 zu entnehmen. Zum Zeitpunkt t₁, dies entspricht dem 3. Behandlungstag, schieden in der Untersuchungsgruppe eine Person, in der Placebogruppe zwei Personen aus der Studie aus, zum Zeitpunkt t₂ lediglich ein Patient der Untersuchungsgruppe.

Am Untersuchungstag t₄ war ein Patient der Kontrollgruppe, an t₆ eine weitere Person der Untersuchungsgruppe ausgeschieden, am Untersuchungstag t₅ betraf dies jeweils einen Patienten beider Gruppen.

Tab. 3.10: Durchschnittliche Unterbrechung der Strahlentherapie in Tagen

mit WOE (n = 27)		ohne WOE (n = 24)		P (α/2, 49)
AM	Std	AM	Std	n.s.
2,44	5,98	1,46	3,51	n.s.

Die Strahlentherapie wurde in der Enzymgruppe im Mittel 2,44 Tage unterbrochen mit einer Standardabweichung von 5,98 Tagen. In der Kontrollgruppe betrug AM = 1,46 (Std. 3,51). Eine statistische Signifikanz ergab sich auch hier aufgrund der hohen Standardabweichungen nicht.

3.5 Medikamentöse Begleittherapien

Zum Untersuchungszeitpunkt t₀ waren in keiner der beiden Gruppen Begleitmedikationen angesetzt.

Tab. 3.11: Anzahl der Verordnungen von Begleitmedikationen an den Meßzeitpunkten t_2 - t_5

Anzahl der Verordnungen (t_2 - t_5)	mit WOE	ohne WOE
Diarrhoebehandlung	22	11
Antibiotika	2	1
Gentiana violett	3	2
Analgetika/Antiphlogistika	1	3
Antiemetika	0	2
Psychopharmaka	1	0

Medikamentöse Behandlung der Diarrhoe: Es kamen in dieser Rubrik Loperamid, Diphenoxylat und Carbo Medicinalis zur Anwendung. Zur statistischen Prüfung der Äquivalenz der Rangfolgen in beiden untersuchten Gruppen wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Der Signifikanztest ergibt für die Annahme gleicher Anzahl von Verordnungen eine Wahrscheinlichkeit von $p = .356$. Somit kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht behauptet werden, daß die Anzahl notwendiger Verordnungen von Präparaten zur Behandlung der Diarrhoe unter Einnahme von hydrolytischen Enzymen höher ausfällt als in der Placebogruppe.

Auch für die übrigen Medikamentengruppen ergaben sich hinsichtlich ihrer Verordnungshäufigkeit keine wesentlichen Unterschiede. Antibiotika wurden im gesamten Behandlungsverlauf einmal in der Placebogruppe und zweimal in der Untersuchungsgruppe verordnet. Gentiana violett zur Behandlung von feuchten Epitheliolysen im Rahmen der Strahlentherapie wurde in der Placebogruppe zweimal, der Untersuchungsgruppe dreimal rezeptiert.

Analgetika wurden in der Kontrollgruppe dreimal, in der Untersuchungsgruppe gar nicht rezeptiert. Antiemetika wurden lediglich zweimal in der Kontrollgruppe, Psychopharmaka einmal in der Untersuchungsgruppe verordnet.

3.6 Blutbildveränderungen unter Strahlentherapie

Tab. 3.12: Maximaler Hb-Abfall

	mit WOE (n = 26)		ohne WOE (n = 23)		p ($\alpha/2$, 47)
	AM	Std	AM	Std	
Hb _{t0} -Hb _{min}	,58	,53	,34	,43	n.s.

Als Berechnungsgrundlage wurde die Differenz des zum Zeitpunkt t_0 gemessene Hb - wertes mit dem niedrigsten unter Strahlentherapie ermittelten Hb - wert verglichen.

In der Untersuchungsgruppe entsprach AM = ,58 (Std ,53). In der Kontrollgruppe betrug AM = ,34 (Std ,43). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied für die beiden Gruppen, ein Trend war jedoch bezüglich eines stärkeren Hb - Abfalls unter WOBE Medikation zu beobachten.

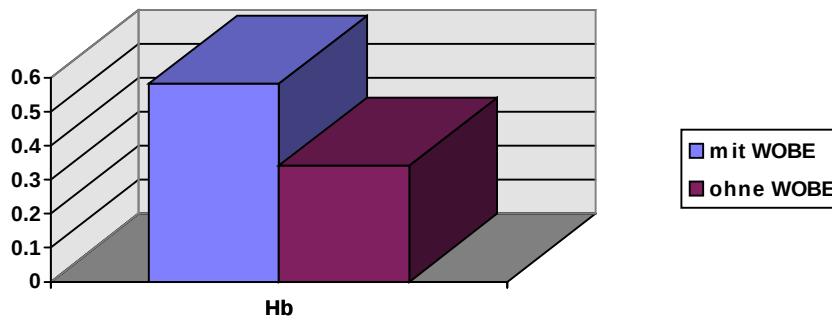


Abb. 3.8: Hb-Abfall im Vergleich

Tab. 3.13: Maximaler Leukozytenabfall

	Mit WOBE (n = 26)		ohne WOBE (n = 23)		P ($\alpha/2$, 47)
	AM	Std	AM	Std	
Leukozyten _{t0} - Leukozyten _{min}	2,80	1,19	2,29	1,05	n.s.

Die Untersuchungsbedingungen entsprachen den oben angeführten Berechnungsgrundlagen zum Hb - Abfall. Bei AM = 2,80 (Std. 1,19) in der Untersuchungsgruppe und AM = 2,29 (1,05) ergab sich auch in dieser Untersuchung kein signifikanter Unterschied in beiden Kollektiven. Es muß jedoch auch hier ein deutlicher Trend zu einem größeren Leukozytenabfall in der Untersuchungsgruppe konstatiert werden.

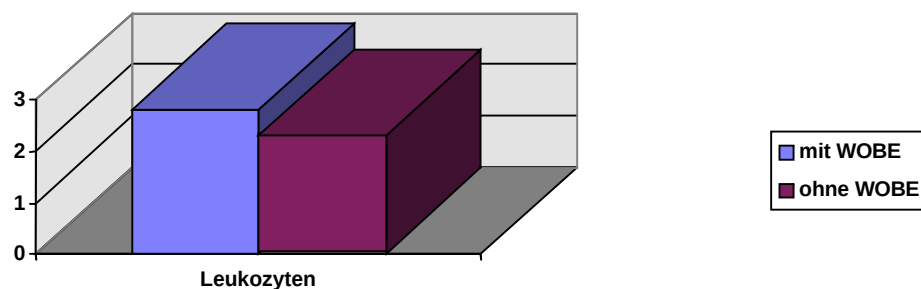


Abb. 3.9: Leukozyten-Abfall im Vergleich

Tab. 3.14: Maximaler Thrombozytenabfall

	mit WOBE (n = 26)		ohne WOBE (n = 23)		P ($\alpha/2$, 46)
	AM	Std	AM	Std	
Thrombozyten _{t₀} - Thrombozyten _{min}	91,69	74,98	88,13	59,14	n.s.

Die Messung des maximalen Thrombozytenabfalls ergab AM = 91,69 (Std.74,98) für die Untersuchungsgruppe und AM = 88,13 (Std. 59,14) für die Kontrollgruppe. Auch hier war kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen meßbar.

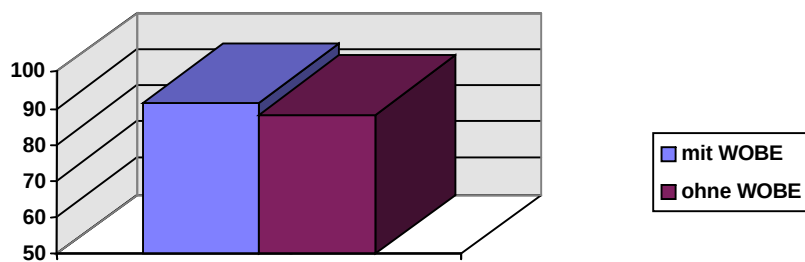


Abb. 3.10: Thrombozyten-Abfall im Vergleich

3.7 Subjektive Wirksamkeits- und Verträglichkeitseinschätzungen

3.7.1 Fremdeinschätzung durch den Arzt

Tab. 3.15: Abschließende Wirksamkeits- und Verträglichkeitseinschätzungen durch den Arzt

	mit WOBE (n = 26)		Ohne WOBE (n = 22)		P ($\alpha/2$, 46)
	AM	Std	AM	Std	
Wirksamkeit	1,00	,98	,73	,94	n.s.
Verträglichkeit	,31	,55	,32	,57	n.s.

Tab. 3.15 erläutert die abschließende Wirksamkeits- und Verträglichkeitseinschätzung durch den Arzt, die zum Zeitpunkt t_6 erhoben wurde. Bei AM = 1,00 (Std. ,98) für die Untersuchungsgruppe und AM = ,73 (Std. ,94) in der Kontrollgruppe war kein signifikanter

Unterschied bezüglich der Wirksamkeitseinschätzung zu erheben. Ein ähnlicher Sachverhalt ergab sich für die Verträglichkeitseinschätzung durch den Arzt. Mit $AM = ,31$ (Std. ,98) in der Untersuchungsgruppe und $AM = ,73$ (Std. ,94) in der Placebogruppe war keine signifikante Unterscheidung der beiden Gruppen meßbar.

3.7.2 Selbsteinschätzung durch den Patienten

Auch die abschließende Wirksamkeits- und Verträglichkeitseinschätzung durch den Patienten wurde zum Untersuchungszeitpunkt t_6 erfragt. Im Durchschnitt wurden in der Untersuchungsgruppe in bezug auf die Wirksamkeit ein $AM = ,92$ (Std. 1,02) bezüglich der Verträglichkeit ein $AM = ,42$ (Std. ,58) gemessen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe mit $AM = ,95$ (Std. ,84) für die Wirksamkeit und $AM = ,41$ (Std. ,59) in Hinblick auf die Verträglichkeit war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen meßbar.

Tab. 3.16: Abschließende Wirksamkeits- und Verträglichkeitseinschätzungen durch den Patienten

	mit WOE (n = 26)		Ohne WOE (n = 22)		p ($\alpha/2$, 46)
	AM	Std	AM	Std	
Wirksamkeit	,92	1,02	,95	,84	n.s.
Verträglichkeit	,42	,58	,41	,59	n.s.

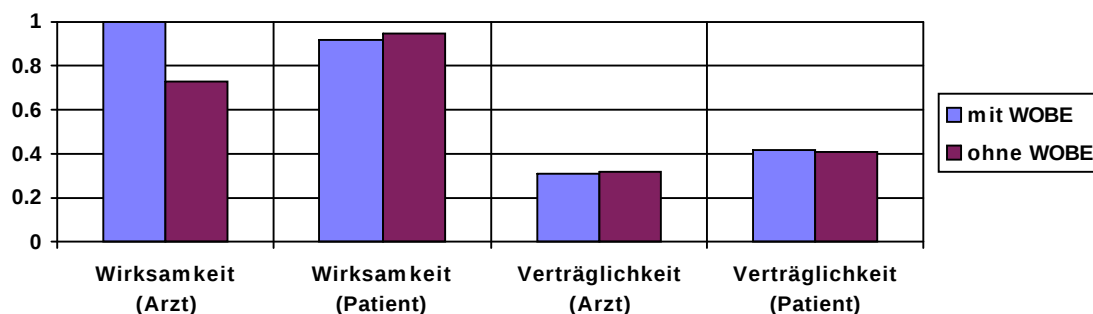


Abb. 3.11: Selbst- und Fremdeinschätzungen von Wirksamkeit und Verträglichkeit

3.8 Langzeitergebnisse

Zur Ermittlung der Langzeitergebnisse wurden im Zeitraum vom Oktober 1997 bis Januar 1998 die Hausärzte der Patienten zu folgenden Punkten befragt:

- Ist es zu einem Rezidiv gekommen?
- Wenn ja, in welchem zeitlichen Abstand zu Strahlentherapie?
- Ist eine weitere onkologische Therapie durchgeführt worden?
- In welcher Situation befindet sich der Patient heute?

Der kürzeste Nachbeobachtungszeitraum betrug also 8 Monate, die längste Nachbeobachtungsperiode 44 Monate.

Tab. 3.13: Zeiträume des Auftretens von Rezidiven

	mit WOE (n = 28)	Ohne WOE (n = 28)
Kein Rezidiv	21 (75%)	20 (71,5%)
0-12 Monate	2 (7,1%)	3 (10,7%)
13-24 Monate	1 (3,6%)	2 (7,1%)
Unbekannt	4 (14,3%)	3 (10,7%)

In der Untersuchungsgruppe ist es in 21 Fällen (75%) zu keinem Rezidiv gekommen, in der Kontrollgruppe traf dies für 20 Patienten (71,4%) zu. In einem Zeitraum von einem Jahr traten in der Enzymgruppe bei 2 Personen (7,1%) ein Rezidiv auf, im zweiten Nachbeobachtungsjahr betraf dies eine Person (3,6%). 4 Patienten (14,3%) waren zu den Nachsorgen nicht erschienen, sodaß der Krankheitsstatus unbekannt ist.

In der Placebogruppe fanden sich bei 3 Patienten (10,7%) Rezidive nach 0-12 Monaten, im zweiten Jahr traten diese bei 2 Patienten (7,1%) auf. Keine Angaben können zu 3 Patienten (10,7%) gemacht werden. Im dritten Nachbeobachtungsjahr wurden keine Rezidive registriert.

Tab. 3.14: Rezidivlokalisationen

	mit WOE (n = 28)	Ohne WOE (n = 28)
Kein Rezidiv	21	20
Lokalrezidiv	0	1
Fernmetastasen	2	2
Mehrere Lokalisationen	1	2
Unbekannt	4	3

Bei den aufgetretenen Rezidiven handelte es sich in der Enzymgruppe in zwei Fällen um Fernmetastasen, in einem weiteren Fall um mehrere Lokalisationen. In der Kontrollgruppe war ein Patient von einem Lokalrezidiv betroffen, zwei Personen wiesen Fernmetastasen auf, und in zwei weiteren Fällen fanden sich mehrere Tumorlokalisationen

Tab. 3.15: Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Abschlußbefragung

	mit WOE (n = 28)	Ohne WOE (n = 28)
Rezidivfrei	21	20
z.n. Rez., jetzt tumorfrei	1	0
z.Zt. bestehendes Rezidiv	0	3
Zweittumor	0	1
Tod	2	2
Unbekannt	4	3

Zum Zeitpunkt des Abfolgegespräches mit dem Hausarzt bestand bei 21 Patienten der Enzymgruppe eine Rezidivfreiheit, ein Patient war zwischenzeitlich wegen seines Rezidives onkologisch behandelt worden und es bestand zum Befragungszeitpunkt Tumorfreiheit. Zwei Personen waren verstorben, bei 4 Patienten konnten keine Daten erhoben werden.

Für die Kontrollgruppe stellte sich ein sehr ähnliches Bild dar. 20 Patienten waren rezidivfrei. Bei 3 Personen war trotz erfolgter onkologischer Therapie keine Tumorfreiheit erricht worden und die Rezidivsituation bestand weiter fort. Eine Patientin hatte einen Zweittumor entwickelt, obwohl von seiten des Ersttumors kein Rezidiv entanden war. Zwei Patienten waren zwischenzeitlich an den Folgen ihres progredienten Tumorleidens verstorben. 3 Personen hatten sich nicht zur Nachsorge vorgestellt. Es fanden sich auch für diesen Untersuchungsaspekt keine nenneswerten Unterschiede zwischen beiden Patientenkollektiven

4. Diskussion:

4.1 Einführung

Die Therapie akuter strahleninduzierter Nebenwirkungen erfolgt bis zum heutigen Zeitpunkt zumeist symptomatisch und erst nach dem Auftreten von Beschwerden. Dieser Tatbestand ist unter anderem darauf zurückzuführen, daß bei den meisten zum Einsatz kommenden Medikamenten auch mit unerwünschten Wirkungen zu rechnen ist, die eine prophylaktische Anwendung nicht rechtfertigen würden. Einheitliche Richtlinien zur Prophylaxe und Therapie existieren nicht, und es liegen nur wenige Therapiestandards aus prospektiven Studien vor [51].

Nach Auftreten der ersten Durchfälle wird zunächst eine ballaststoffarme Ernährung empfohlen [12, 66]. Bei nicht ausreichendem Erfolg diätetischer Maßnahmen, kann die Behandlung durch Peristaltikhemmer wie Loperamid, einem synthetischen Opioid, erweitert werden. Hierdurch wird auch die Gallensäurenrückresorption erhöht und so einer Malabsorption vorgebeugt [85]. Die Gefahr einer zu frühzeitigen Therapie mit Peristaltikhemmern besteht in der Sequestration von Flüssigkeit und Elektrolyten in den Darm, so daß der Ausgleich von diarrhoeinduzierter Dehydratation und Elektrolytverlusten erschwert werden kann [23]. Ebenso kann eine bakterielle Fehlbesiedlung durch

Peristaltikhemmer verstärkt werden. Ionenaustauscherharze wie Cholestyramin binden Gallensäuren und reduzieren deren laxierende Wirkung [28]. Seltener kommen stopfende Substanzen wie Pektine oder Adstringentien, wie nicht resorbierbares Tanninalbumat, zum Einsatz [3]. Ergebnisse einer Studie von Henriksson und Mitarbeitern [26] zum Einsatz von Ondansetron in der Emesis-Prophylaxe bei der Bestrahlung von Carcinomen im Abdominalbereich legen nahe, daß 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten einen positiven Einfluß auf die radiogene Diarrhoe haben könnten, da kein Patient unter Emesis-Prophylaxe mit Ondansetron eine Diarrhoe entwickelte.

In einer Arbeit von Schuster et al. [67] wird auf den möglichen positiven Einfluß von Prostaglandinen auf die radiogene Diarrhoe hingewiesen, nachdem die Applikation von Acetylsalicylaten eine Besserung der Symptomatik zeigte. Dieser pathophysiologische Zusammenhang wird - neben seinen adsorptiven Eigenschaften- auch für die Wirksamkeit von Sucralfaten diskutiert [24, 64]. Bei Sucralfat handelt es sich um einen Komplex aus Saccharose-Oktasulfaten und Poly-Aluminium-Hydroxiden, welche aus der Therapie der Magen- und Duodenalulcera bekannt sind. Diese bilden eine Schutzschicht über die intestinale Mukosa, stimulieren die Prostaglandin-E₂-Synthese und die Freisetzung des "epidermal growth factors" und besitzen hohe Adsorptionsfähigkeiten, welche sich wiederum positiv auf den Gallensäurehaushalt auswirken [30, 31, 51, 74].

- Die Defäkationsfrequenz und die Stuhlkonsistenz wurden durch Sucralfat signifikant gebessert [25].
- Rectale Sucralfat Einläufe konnten die strahleninduzierte Proctitis positiv beeinflussen [35].
- Auch in der Strahlentherapie, bzw Chemotherapien von Carcinomen der Mundhöhle, des Rachens und des Ösophagus konnte Sucralfat die induzierte Mukositis und Ulcerationen signifikant lindern [55,74].
- Sehr zukunftsweisend scheint auch der in mehreren Studien gezeigte Befund, daß die prophylaktische Gabe von Sucralfaten simultan zur Strahlentherapie die Rate der chronischen Beschwerden im Bereich des Darmes signifikant senken konnte [25].

In den Jahren 1992-1993 wurde eine offene randomisierte Studie mit dem Schichtsilikat Smektit an 174 Patienten durchgeführt. Smektit lagert sich aufgrund seiner Kristallstruktur und Korngröße in den Schleim des Verdauungstraktes ein. Das Präparat zeichnet sich durch eine hohe Adsorptionsfähigkeit unter anderem für Gallensalze, Gase, Bakterien und deren Toxine aus [3, 13]. Unerwünschte Wirkungen sind außer leichter Obstipation nicht bekannt. Die Therapiegruppe erhielt vom ersten Bestrahlungstag an Smektit und entwickelte nur in 38% Durchfälle, die Kontrollgruppe wurde symptomatisch nach dem Auftreten der ersten Beschwerden wie üblich behandelt. Es traten in 67% der Fälle Diarrhoen auf. Die Diarrhoen in der Therapiegruppe fielen leichter aus und traten im Mittel 6 Tage später auf [30].

Diese Ergebnisse legen nahe, daß in der Zukunft eine weitere Verbesserung der strahleninduzierten Enteritis durch die prophylaktische Gabe potenter und vor allem nebenwirkungsarmer Präparate zu erwarten ist.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Erfassung von Nebenwirkungen einer adjuvanten Bestrahlung im Beckenbereich und deren Reduktion durch prophylaktisch von Beginn der Strahlentherapie an applizierte Enzyme. Zum Vergleich der Ergebnisse liegen keine ähnlichen Studien vor. Die bereits in der Einleitung erwähnte randomisierte, prospektive Studie von Beaufort zur "Reduzierung von Strahlennebenwirkungen durch hydrolytische

Enzyme“ bietet nur eine begrenzte Vergleichbarkeit, da die behandelten Tumorentitäten im gesamten Abdomen lokalisiert waren. Wie anderweitig erläutert, richtet sich das Ausmaß und die Schwere von Nebenwirkungen einer Abdominalbestrahlung unter anderem nach dem primären Tumorstadium, der Größe und Häufigkeit vorangegangener Operationen, dem Alter des Patienten, dem bestrahlten Dick- und Dünndarmvolumen, sowie der übrigen kritischen Organe im jeweiligen Zielvolumen und der applizierten Gesamtdosis [23, 25, 41, 54, 73, 82]. In sämtlichen dieser Parameter unterschieden sich die in Beauforts Untersuchung angeführten Patientengruppen, trotz Randomisierung, erheblich. Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisse im Sinne einer signifikanten Senkung der Nebenwirkungsdauer unter prophylaktischer Einnahme hydrolytischer Enzyme, bei gleicher Nebenwirkungshäufigkeit und -schwere muß deshalb kritisch gewertet werden.

In die vorliegende Untersuchung gingen lediglich Patienten mit Tumorentitäten im Bereich des Beckens nach vorheriger vollständiger Entfernung des Malignoms ein. Obwohl durch Randomisierung eine unterschiedliche Verteilung der Tumorentitäten auf beide Gruppen entstand, ist eine Beeinflussung der Ergebnisse durch diesen Tatbestand nicht zu erwarten, da es sich um vergleichbare standardisierte Zielvolumina handelte und sich die Patientengruppen in Bezug auf ihre komorbiden Erkrankungen und das Ausmaß der Voroperationen nicht wesentlich unterschieden. Als Wirksamkeitskriterien wurden die am häufigsten unter Strahlentherapie des Abdomens auftretenden Nebenwirkungen, wie Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Hautirritationen und Müdigkeit verwendet.

4.2 Gesamtsymptombelastung

Der als Basiswert ermittelte Summenscore aus allen Nebenwirkungen über alle Meßzeitpunkte hinweg, ergab keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen. Als ausgeprägteste Symptome zeigten sich in beiden Gruppen Diarrhoe und Müdigkeit, wobei die Diarrhoe den jeweils höchsten Belastungsfaktor darstellte.

Übelkeit und Erbrechen spielten eine untergeordnete Rolle. Daß die Hautreaktionen in beiden untersuchten Gruppen einen relativ hohen Score ergaben, erklärt sich aus der Tatsache, daß in beiden Gruppen jeweils einige Patienten starke Hautreaktionen aufwiesen, während alle übrigen keine oder nur schwache Hautirritationen entwickelten.

Um eine bessere Vergleichbarkeit mit den in der Literatur angegebenen Werten zu erhalten, wird bei der Diskussion der einzelnen Symptome auch eine Aufschlüsselung in ihre Schweregrade nach Prozentsätzen angeführt werden.

4.3 Symptombelastungen an den einzelnen Meßzeitpunkten

4.3.1 Diarrhoe

Zu Beginn der Behandlung litt in der Untersuchungsgruppe kein Patient an einer Diarrhoe, in der Placebogruppe berichteten zwei Personen über geringfügigen Durchfall. Dieser Zustand läßt sich am ehesten als eine postoperative Adaptationsstörung deuten. Da er jedoch nur in 3,6% des Gesamtkollektivs auftrat, ist nicht von einer Beeinflussung der Ergebnisse auszugehen. Die Zunahme der Diarrhoe verlief bis zum Zeitpunkt t_4 , das entspricht dem 21.

Behandlungstag, annähernd parallel, wobei die Belastung in der Untersuchungsgruppe zu den Zeitpunkten t_2 , t_3 und t_4 höher lag als in der Placebogruppe. Die Unterschiede waren jedoch aufgrund der großen Schwankungsbreite nicht signifikant.

Der graduelle Anstieg in der Häufigkeit des Auftretens von Diarrhoen in den ersten Behandlungswochen ist aus Klinik und Literatur gleichermaßen bekannt [23, 24, 25]. Hombrink et al. [30] konnten durch die prophylaktische Anwendung von Smektit das erste Auftreten von Durchfällen im Mittel 6 Tage später beobachten. Auch konnte die Symptomausprägung durch Smektit gemindert werden. In der Kontrollgruppe entwickelten 67% der Patienten eine Diarrhoe, in der Untersuchungsgruppe lediglich 37 % der Patienten. Auch die prophylaktische Gabe von Sucralfaten senkte die Rate an mittlerer und schwerer Diarrhoe unter Strahlentherapie des Beckens von 79% in der Kontrollgruppe auf 43% in der Untersuchungsgruppe signifikant [25]. Die Befunde der hier vorliegenden Untersuchung konnten eine Verminderung der Diarrhoehäufigkeit unter prophylaktischer Einnahme von hydrolytischen Enzymen jedoch nicht nachweisen.

Den Tabellen 4.1 und 4.2 sind die Häufigkeit und Schweregrade von aufgetretenen Diarrhoen in beiden Gruppen zu entnehmen. In der Enzymgruppe entwickelten 69% aller Patienten eine Diarrhoe, 58,7% in schwerer oder sehr schwerer Ausprägung. In der Kontrollgruppe wurden in 81,5% Diarrhoen dokumentiert, jedoch nur in 33,3% schwere oder sehr schwere Ereignisse.

Tab. 4.1: Diarrhoe mit WOE

N = 29	Keine	Gering	stark	sehr stark
Anzahl	9	3	10	7
%	31%	10,3%	34,5%	24,2%
Summe	41,3%		58,7%	

Tab. 4.2: Diarrhoe ohne WOE

N = 27	Keine	Gering	stark	sehr stark
Anzahl	5	13	4	5
%	18,5%	48,2%	14,8%	18,5%
Summe	66,7%		33,3%	

Im weiter oben beschriebenen Versuchsaufbau von Beaufort [5] wurden Diarrhoen in der Enzymgruppe in 77,9% d.F. beobachtet, in der Kontrollgruppe in 75,1% d. F. Diese Werte sind mit den von uns ermittelten Ergebnissen vergleichbar. Beaufort berichtet jedoch, einen signifikanten Unterschied in der Dauer der strahlenbedingten Nebenwirkungen zugunsten der Enzymgruppe ermittelt zu haben. Auch dies ließ sich in der vorliegenden Untersuchung nicht reproduzieren.

Tabelle 4.3. zeigt die Patienten, deren Diarrhoen so ausgeprägt waren, daß sie von den befragenden Ärzten als unerwünschtes Ereignis dokumentiert wurden. Nur bei dokumentierten unerwünschten Ereignissen wurde auch die Dauer der Nebenwirkung dokumentiert, so daß diese Ereignisse retrospektiv auswertbar waren.

Tab. 4.3: Durchschnittliche Dauer der Diarrhoe in beiden Gruppen

N = 21	Dauer d. Diarrhoe	Beginn d. Diarrhoe
Mit WOBE [n=13]	11 Tage	13,3. Tag
Ohne WOBE [n=8]	10 Tage	11,7. Tag

Zwischen beiden Versuchsgruppen zeigen sich auch hier keine erkennbaren Unterschiede. Die Einnahme hydrolytischer Enzyme konnte in unserem Untersuchungsaufbau weder die Anzahl an beobachteten Diarrhoen, noch ihre Schweregrade und Dauer beeinflussen. Eine Tendenz bestand eher in Richtung eines vermehrten Auftretens schwerer und sehr schwerer Ereignisse unter Enzymtherapie.

4.3.2 Übelkeit

Übelkeit trat nur in 34 % der Fälle, also bei 19 Personen auf. Nur bei 4 Patienten hatte das Symptom eine starke oder sehr starke Ausprägung. Außer zum Zeitpunkt t_0 - 3 Tage vor Bestrahlungsbeginn - wo keiner der Patienten über Übelkeit klagte, lag die Symptombelastung zu allen übrigen Zeitpunkten in beiden Gruppen vergleichbar niedrig.

Tab. 4.4: Übelkeit im Gesamtkollektiv:

N = 56	Keine	Gering	Stark	sehr stark
Anzahl	37	15	3	1
%	66%	26,8%	5,4%	1,8%
Summe	92,8%		7,2%	

Tab. 4.5: Übelkeit mit WOBE

N = 29	Keine	Gering	Stark	sehr stark
Anzahl	18	9	2	0
%	62%	31,1%	6,9%	0%
Summe	93,1%		6,9%	

Tab. 4.6: Übelkeit ohne WOBE

N = 27	keine	gering	Stark	sehr stark
Anzahl	19	6	1	1
%	70,4%	22,2%	3,7%	3,7%
Summe	92,6%		7,4%	

Die Tabellen 4.4 - 4.6 zeigen, daß die beiden Kollektive als fast identisch in ihrer Entwicklung von Übelkeit anzusehen sind. Nur in ca 7% trat schweres oder sehr schweres Erbrechen im Verlauf der Strahlentherapie auf. In beiden Kollektiven betraf dies zwei Personen.

4.3.3 Erbrechen

Erbrechen stellte analog zur Übelkeit in unserem Behandlungskonzept in beiden untersuchten Gruppen ein seltenes Ereignis dar. Aus Tab. 3.7 ist zu entnehmen, daß im Gesamtkollektiv 85,8% der Patienten überhaupt nicht an diesem Symptom litten.

Bei 14,4 % wurde über geringfügiges Erbrechen berichtet, welches als einmaliges Erbrechen in 24 h definiert war. Nur in einem Fall kam es zu profusem Vomit.

Tab. 4.7: Erbrechen im Gesamtkollektiv

N = 56	Keine	gering	stark	sehr stark
Anzahl	48	8	0	1
%	85,8%	14,4%	0%	1,8%

Wie aus Abb. 3.3 im Ergebnisteil ersichtlich, ist auch hier ein annähernd paralleler Kurvenverlauf für beide Gruppen zu beobachten. In der Kontrollgruppe finden sich zum Zeitpunkt t_2 , t_4 und t_5 geringfügige Häufungen von Erbrechen. In der Kontrollgruppe war dies nur zum Zeitpunkt t_4 der Fall.

In der Einleitung fand bereits die Tatsache Erwähnung, daß die pathophysiologische Grundlage eines Erbrechens unter Strahlentherapie am ehesten mit einer Reizung der 5-HT₃-Rezeptoren zu erklären ist, die gehäuft im oberen Gastrointestinaltrakt und im Innervationsgebiet des N. Vagus lokalisiert sind. Da bei einer sorgfältig geplanten Bestrahlung des Beckens diese Areale jedoch kaum tangiert werden, war in diesem Untersuchungsaufbau kaum mit dem Auftreten von Erbrechen zu rechnen.

Beaufort [5] beschrieb ein Auftreten von Übelkeit und Erbrechen in 14,7 % der Fälle im Gesamtkollektiv, was unseren Werten entspricht. Andere Autoren führen Erbrechen gar nicht als potentielle Nebenwirkung einer Beckenbestrahlung an [24, 25, 41].

4.3.4 Hautreaktionen

Schwere oberflächliche Hautreaktionen stellten bis zur Entwicklung der Megavolttechniken ein häufiges Problem dar. Durch die zunehmende Einführung hochenergetischer Photonenstrahlung und die Verlagerung des Dosismaximum in tiefere Gewebeschichten wird heute eine Entlastung der Körperoberfläche erreicht. So berichten z.B Kutzner et al. [37] über ein Auftreten von schweren Hautreaktionen unter perkutaner Bestrahlung des Beckens nach Collum Carcinom an Kobaltgeräten in 12 - 20% der Fälle, abhängig vom Tumorstadium

und der applizierten Dosis. Nach adjuvanter Bestrahlung des Beckens, beobachtete Martin [41] in 13 von 60 Fällen (22%) ausgeprägtere Hautirritationen, Böttcher et al. [6] unter Stehfeldbestrahlung des Beckens an Kobaltgeräten bei 28% der Patienten.

In unserem Klientel traten sowohl unter Bestrahlung mit Kobalt, als auch mit 23 MV Photonen Hautirritationen in 44,7 % d. F auf. Hiervon waren 13 Patienten nur durch eine leichte Rötung der Bestrahlungsfelder betroffen, so daß trockene und feuchte Epitheliolysen, sowie andere schwerere Hautirritationen nur in insgesamt 21,4 % auftraten und sich somit mit den Literaturangaben decken.

Eine Patientin der Untersuchungsgruppe mußte die Strahlentherapie zum Zeitpunkt t_5 bei ausgeprägten feuchten Epitheliolysen abbrechen. Diese Patientin ist für den Peak der Untersuchungsgruppe in Abb. 3.4 zu diesem Zeitpunkt verantwortlich. Im übrigen ist der Kurvenverlauf auch für das Symptom Hautirritationen weitgehend parallel und zeigt ab dem Zeitpunkt t_1 einen leichten Anstieg bis zum Behandlungsende hin. Auch für diesen Symptomkomplex lagen die Belastungsscores in der Untersuchungsgruppe geringfügig höher, was jedoch auch hier bei den großen Standardabweichungen in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied darstellte.

Tab. 4.8: Hautrötung im Gesamtkollektiv:

N = 56	keine	Rötung	tr. E'lyse	feu. E'lyse	zusätzliche
Anzahl	31	13	4	6	2
%	55,4%	23,2%	7,1%	10,7%	3,6%
Summe	78,6%		21,4%		

Tab. 4.9: Hautrötung mit WOB:

N = 29	Keine	Rötung	tr. E'lyse	feu. E'lyse	zusätzliche
Anzahl	13	7	2	5	2
%	44,8%	24,1%	6,9%	17,3%	6,9%
Summe	68,9%		31,1%		

Tab.4.10: Hautrötung ohne WOB:

N = 27	Keine	Rötung	tr. E'lyse	feu. E'lyse	zusätzliche
Anzahl	18	6	2	1	0
%	66,7%	22,2%	7,4%	3,7%	0%
Summe	89%		11%		

Vergleicht man beide Kollektive, so ist festzustellen, daß in der Enzymgruppe 31,1 % an ausgeprägteren Hautirritationen litten, während diese in der Kontrollgruppe nur in 11,1% auftraten. Der u.a von Hamady [20], Steffen [70, 71], Uhlig [79], Vellini [81] und Mitarbeitern postulierte antiinflammatorische und antiexsudative Effekt einer Enzymtherapie

kann in unserem Versuchsaufbau nicht reproduziert werden, obwohl beispielsweise einer feuchten Epitheliolyse, auch Radiodermatitis exsudativa genannt, sowohl eine Vaskulopathie mit Gefäßpermeabilitätsstörungen, als auch eine Freisetzung gefäßaktiver Substanzen zugrunde liegt.

4.3.5 Müdigkeit

Müdigkeit unter Strahlentherapie wurde von der Literatur häufig in den Symptomkomplex des sogenannten "Strahlenkaters", bzw der allgemeinen Strahlenreaktionen eingeordnet [6, 23, 82]. Dieser Begriff umfaßt desweiteren eine allgemeine Schwäche, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen. Auch der Symptomkomplex Übelkeit und Erbrechen wurde in der älteren Literatur zum "Strahlenkater" gerechnet.

Pathophysiologisch sind neben den primären Strahlenwirkungen strahleninduzierte Prozesse, wie Störungen des Elektrolythaushaltes, toxisch wirkende Tumorzerfallsprodukte, sowie psychische Faktoren von Bedeutung. Da durch die heutigen Bestrahlungstechniken eine immer niedrigere Gesamtbelastung des Organismus zu verzeichnen ist, spielen diese Effekte nur noch eine untergeordnete Rolle. Naheliegend ist die Möglichkeit, daß es sich um eine Symptompotenzierung nach vorangegangener Operation handeln kann, da die Nebenwirkungen unter alleiniger Strahlentherapie bedeutend niedriger liegen. Alle von uns adjuvant bestrahlten Patienten hatten sich im Mittel, bezogen auf die Enzymgruppe, 53,2 Tage zuvor einer Operation unterzogen, in der Kontrollgruppe handelte es sich um 63,5 Tage. In einer Studie von Tanum und Mitarbeitern [75] an Anal Carcinom Patienten mit primärer Strahlentherapie trat Müdigkeit lediglich bei 18% der Patienten auf. Hier war keine OP vorausgegangen.

Müdigkeit trat in unserer Studie zu allen Meßzeitpunkten in beiden Gruppen in ähnlicher Ausprägung auf. Bereits vor Behandlungsbeginn berichteten 15 Patienten über Abgeschlagenheit. Auch diese Tatsache läßt sich am ehesten mit der im Durchschnitt nur 53,2 [63,5]Tage zurückliegenden OP erklären. Die maximale Symptombelastung durch den Faktor Müdigkeit wird in der WOB-Gruppe zum Zeitpunkt t_3 beobachtet, für die Kontrollgruppe betraf dies den Zeitpunkt t_5 .

Tab. 4.11: Müdigkeit im Gesamtkollektiv

N = 56	Keine	gering	Stark	sehr stark
Anzahl	23	26	7	0
%	41,1%	46,4%	12,5%	0%

23 Patienten [41,1%] gaben im Verlauf der gesamten Strahlentherapie keine Müdigkeit an, 26 [46,4%] geringfügige. Zieht man hiervon noch die 15 Personen ab, welche bereits vor Behandlungsbeginn über Müdigkeit klagten, verblieben in der Gesamtgruppe derer, die Müdigkeit während die Strahlentherapie entwickelten, lediglich 18 Personen [32,1%].

Tab. 4.12: Müdigkeit mit WOBE

N = 29	keine	gering	Stark	sehr stark
Anzahl	14	10	5	0
%	48,3%	34,5%	17,2%	0%

Tab. 4.13: Müdigkeit ohne WOBE

N = 27	keine	gering	Stark	sehr stark
Anzahl	9	16	2	0
%	33,3%	59,3%	7,4%	0%

Die Tabellen 4.12 und 4.13 erläutern die prozentuale Verteilung der Symptomausprägung in der Untersuchungs- und der Kontrollgruppe. Wie bereits im Ergebnisteil ausgeführt, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Es muß gefolgert werden, daß die prophylaktische Einnahme von hydrolytischen Enzymen auch diesen Symptomkomplex unbeeinflusst läßt.

4.3.6 Differenz zwischen Basiswert und höchster Symptomausprägung

In einigen Symptombereichen bestanden bereits vor Strahlentherapiebeginn leichte Beschwerden, deren mögliche Ursachen bei den einzelnen Symptomen erörtert wurden. Es wurde daher eine Differenz zwischen dem Basiswert und der ermittelten höchsten Symptomausprägung errechnet, um gegebenenfalls Unterschiede zwischen beiden Gruppen zu finden. Aber auch zu dieser Berechnung fanden sich keine statistisch signifikanten Unterscheidungen der Untersuchungs- und Kontrollgruppe.

4.4 Anzahl schwerer und sehr schwerer Nebenwirkungsereignisse in den einzelnen Symptombereichen

Durch diesen Untersuchungsaspekt sollte herausgefunden werden, ob durch die Einnahme hydrolytischer Enzyme die Anzahl schwerer und sehr schwerer unerwünschter Ereignisse vermindert wird. Auch hier unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant. Die graphische Darstellung der Ergebnisse in Abb. 3.7 zeigt jedoch eine gewisse Tendenz zum vermehrten Auftreten von schweren und sehr schweren Diarrhoen in der Untersuchungsgruppe und somit unter Enzymeinnahme. Dies könnte durch eine diarrhoe-induzierende Eigenwirkung der Enzyme bedingt sein oder durch andere Inhaltsstoffe der Medikation.

Als seltenste und unerheblichste unerwünschte Nebenwirkungen unter Strahlentherapie des Beckens sind auch in dieser Untersuchung Übelkeit und Erbrechen zu werten. Sie traten in schwerer Ausprägung gar nicht auf. Stärkstes Erbrechen wurde in der WOBE - Gruppe nicht, in der Kontrollgruppe einmalig registriert.

4.5 Behandlungsunterbrechungen und Therapieabbrüche

4.5.1 Abbrüche der Studienmedikation

Behandlungsabbrüche und Unterbrechungen sind einerseits ein Maß für die Verträglichkeit einer Therapie, andererseits für die Compliance der Patienten. Zwischen Compliance und Verträglichkeit besteht selbstredend ein enger Zusammenhang, da toxische Nebenwirkungen die Mitarbeit des Patienten negativ beeinflussen können. Die Compliance bei Beckenbestrahlungen ist im allgemeinen als gut anzusehen, da sich die Nebenwirkungen, wie im vorangehenden Teil detailliert erläutert, in einem tolerablen Maß halten. Henriksson [25] schildert Therapie- und Studienabbrüche in 5,7 % d. F. in einem ähnlichen Studiendesign.

Abbrüche der Studienmedikation erfolgten in unserem Kollektiv aus unterschiedlichsten Gründen. Am häufigsten waren starke Durchfälle oder andere vom Patienten mit der Studienmedikation in Verbindung gebrachte unerwünschte Ereignisse. Der überwiegende Teil der Studienabbrüche erfolgte in der ersten Hälfte der Strahlentherapie. Zum Zeitpunkt t_3 , dem 15. Behandlungstag, waren bereits sechs der insgesamt 8 Patienten aus der Studie ausgeschieden.

Die Abbrüche verteilten sich sowohl zeitlich als auch zahlenmäßig gleichmäßig auf beide untersuchten Patientenkollektive. Somit ist zu folgern, daß die simultane Einnahme von hydrolytischen Enzymen, die Compliance der Patienten nicht zu verbessern vermag, da sie auf keine der Nebenwirkungsparameter einen positiven Einfluß ausübt.

4.5.2 Durchschnittliche Unterbrechung der Strahlentherapie in Tagen

Unterbrechungen der Strahlentherapie erfolgten beim Auftreten stärkster unerwünschter Ereignisse. Der überwiegende Teil der Patienten mußte die Therapie aufgrund starker Durchfälle aussetzen. In einem Fall waren ausgeprägte feuchte Epitheliolysen im Bestrahlungsfeld die Ursache. In der Untersuchungsgruppe wurde die Strahlentherapie im Mittel 2,44 Tage unterbrochen, in der Placebogruppe handelte es sich lediglich um 1,46 Tage. Obwohl hier ein deutlicher Unterschied in der Unterbrechungszeit zu beobachten ist, kann dieser aufgrund der großen Standardabweichungen nicht als statistisch signifikant gewertet werden.

4.6 Anzahl der Verordnung von Begleitmedikationen

Die Anzahl der verordneten Begleitmedikationen steht selbstverständlich in engem Zusammenhang mit der Häufigkeit und Schwere der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse. In den vorangegangenen Abschnitten wurde eine Tendenz zum vermehrten Auftreten von Diarrhoen in der Untersuchungsgruppe, also unter der gleichzeitigen Einnahme von hydrolytischen Enzymen, beobachtet, wenn diese auch nicht als statistisch signifikant zu werten war. Diese Tendenz bestätigt sich auch in dieser Untersuchung, da in der WOBE - Gruppe insgesamt 22 Verordnungen von Loperamid, Diphenoxylat und Carbo Medicinalis erfolgten, welchen nur 11 Verordnungen der gleichen Präparate in der Kontrollgruppe gegenüberstanden. Die Unterschiede waren jedoch auch hier nicht von statistischer Signifikanz.

Präparate zur Therapie anderer unerwünschter Ereignisse kamen vergleichsweise selten zum Einsatz. Antibiotika zu Behandlung interkurrenter Harnwegsinfekte kamen beispielsweise nur in zwei Fällen in der Untersuchungsgruppe und in einem Fall in der Placebogruppe zur Verordnung. Antiemetika wurden in der Untersuchungsgruppe keinmal, in der Kontrollgruppe lediglich zweimal verordnet, Antiphlogistika wurden in der Enzymgruppe in einem Fall benötigt, in der Kontrollgruppe in drei Fällen.

Der insgesamt geringfügige Bedarf an Begleitmedikationen deckt sich mit der Beobachtung, daß im Verlauf einer präzise geplanten Strahlentherapie und guter Patientencompliance nur wenige ausgeprägte Nebenwirkungen auftreten, die die Verordnung von Begleitmedikationen rechtfertigen.

4.7 Blutbildveränderungen unter Strahlentherapie

Zu Blutbildveränderungen unter Strahlentherapie des Beckens liegen vergleichsweise wenige Untersuchungen vor, da im Strahlenfeld kaum blutbildende Knochenmarksanteile zu finden sind. Die Leber oder Milz als große lymphatische Organe werden von der Bestrahlung nicht tangiert. Somit ist mit einschneidenden Blutbild- oder anderen Laborparameterveränderungen nicht zu rechnen.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden zu den Untersuchungszeitpunkten t_0 [3 Tage vor Behandlungsbeginn], t_3 [15. Behandlungstag], t_4 [21. Behandlungstag] und t_5 [28. Behandlungstag] Laborparameter erhoben. Dabei wurde jeweils auch ein kleines Blutbild, die Transaminasen und die Elektrolyte Na, K und Cl mitbestimmt. Veränderungen wurden erwartungsgemäß nur bei den Blutbildparametern beobachtet, so daß lediglich diese in eine kritische Wertung eingingen.

In Tabelle 3.12 und Abb. 3.8 des Ergebnisteils kommt der maximale Hb-Abfall unter der Strahlentherapie zur Darstellung. Als Berechnungsgrundlage diente die Differenz des zum Zeitpunkt t_0 gemessenen Hb-Wertes und dem niedrigsten unter Therapie ermittelten Wert. Der maximale Hb-Abfall war in beiden untersuchten Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, es war jedoch ein Trend zugunsten eines größeren Hb- Abfalls unter Enzymtherapie zu beobachten.

Ein ähnlicher, jedoch geringer ausgeprägter Trend zeigte die Messung des maximalen Leukozytenabfalls. Auch hier waren die Unterschiede aufgrund der großen Standardabweichungen nicht signifikant. Angemerkt sei noch, daß sich die Leukozytenreduktion unter der Strahlentherapie in einem sehr moderaten Rahmen zeigte, so daß selten Werte unter 3000/nl gemessen wurden.

Der maximale Thrombozytenabfall war in beiden Gruppen fast analog. Wie für die Leukozyten wurden auch bei den Thrombozyten nur selten Werte unterhalb des unteren Normwertes von 150 000 gefunden.

Zu folgern ist, daß die Bestrahlung des Beckens in keinem Fall zu einer kritischen laborchemischen Veränderung führte, die eine Unterbrechung, einen Abbruch oder gar die Hospitalisierung des Patienten notwendig gemacht hatte. Ein positiver Einfluß der

applizierten Enzyme war nicht zu verzeichnen. Im Gegenteil zeigte sich eher ein Trend zum vermehrten Hb- und Leukozytenabfall unter Enzymtherapie.

4.8 Subjektive Wirksamkeits und Verträglichkeitseinschätzungen

Zum Zeitpunkt t_6 , entsprechend dem 35. Tag, wurde als abschließendes Kriterium eine subjektive Wirksamkeits- und Verträglichkeitseinschätzung durch den Arzt und den Patienten vorgenommen. Auf einer Skala von 1 = sehr gut, bis 5 = schlecht, mußten Arzt und Patient jeweils unabhängig voneinander, eine Einschätzung über die von ihnen empfundene Wirksamkeit und Verträglichkeit des eingenommenen Präparates abgeben. Es ergaben sich in beiden Gruppen und auch zwischen Arzt und Patient keine signifikanten Unterschiede. Dieses Ergebnis lag auch insofern nahe, als sich sowohl im Behandlungsverlauf, als auch in der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen zwischen beiden Gruppen keine wesentlichen Differenzen ergeben hatten.

4.9 Langzeitergebnisse

Im Zeitraum von Oktober 1997 bis Januar 1998, somit 44 Monate nach Aufnahme des ersten Patienten und 8 Monate nach Aufnahme des letzten Patienten in die Studie, wurden die Hausärzte und - soweit nötig - die nachsorgenden Fachärzte der Patienten befragt. Ziel der Befragung war die Erfassung von Rezidiven, ihrer Therapie und des gegenwärtigen Status der Rezidivpatienten. Da es sich um einen sehr inhomogenen Nachbeobachtungszeitraum handelt, können selbstverständlich keine weitreichenden Aussagen abgeleitet werden. Von Interesse war jedoch die Frage, ob sich hinsichtlich Rezidivrate und -lokalisierung zwischen beiden untersuchten Gruppen Unterschiede erheben lassen.

Die Ergebnisse, die in den Tabellen 3.13 - 3.15 dargestellt sind, zeigen keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen. Das rezidivfreie Kollektiv war in beiden Gruppen mit 75% in der Enzymgruppe und 71, 5% in der Kontrollgruppe sehr hoch, was am ehesten auf den kurzen Nachbeobachtungszeitraum zurückzuführen ist.

Aufgrund der kurzen und inhomogenen Nachbeobachtungszeit sollen auch keine Vergleiche zu anderen Studien gezogen werden. Festzuhalten ist der Tatbestand, daß die simultane Einnahme von hydrolytischen Enzymen in unserem Studienaufbau weder die Lokalrezidivrate, noch das Auftreten von Fernmetastasen wesentlich beeinflussen konnte.

4.10 Abschließende Beurteilung

In sämtlichen von uns erhobenen Parametern fand sich kein positiver Effekt einer prophylaktischer Applikation von hydrolytischen Enzymen simultan zu einer adjuvanten Strahlentherapie des Beckens nach vorhergehender vollständiger Resektion des Primärtumors. Bei einzelnen Parametern gemessene Werte zeigen eher einen Trend zu einer erhöhten Nebenwirkungsfrequenz unter ihrer Anwendung und somit eine kontraproduktive Wirkungstendenz, die jedoch statistisch nicht signifikant war. Es fanden sich im Versuchsaufbau einige Schwachstellen, die eventuell zu Fehlinterpretationen geführt haben könnten und im Folgenden kurz zusammengefasst werden sollen:

- Da die Skalenstufen der bei der Dokumentation der unerwünschten Ereignisse verwendeten Ratingskalen inhaltlich nicht klar genug definiert waren, kam es bei unterschiedlichen Ratern zu gravierenden Diskrepanzen in der Verwendung der Skalen. So wurde z.B das einmalige Auftreten von schwerwiegenden Durchfällen von einem befragenden Arzt als unerwünschtes Ereignis gedeutet, von einem anderen Kollegen jedoch nicht. Dies ist auch der Grund, weshalb in die vorliegende Untersuchung nur selten die dokumentierten unerwünschten Ereignisse eingingen, sondern jede aufgetretene Nebenwirkung in allen Schweregraden gewertet wurde.
- Da auftretende Nebenwirkungen nur ca. einmal wöchentlich dokumentiert wurden und ihr genauer zeitlicher Verlauf häufig unerwähnt blieb, läßt sich eine exakte Berechnung der jeweiligen Dauer von unerwünschten Ereignissen nicht ermöglichen, was durchaus zu Interpretationsfehlern geführt haben könnte.
- Insbesondere beim entscheidenden Parameter, der radiogenen Diarrhoe wurde lediglich die tägliche Stuhlfrequenz zu den einzelnen Meßzeitpunkten erfragt, nicht jedoch die Konsistenz oder begleitende Tenesmen oder Blutauflagerungen. Auch hier hätten sich, zumindest theoretisch, andere Ergebnisse bei detaillierterer Dokumentation, wie z.B in der Studie von Henriksson et.al. [24] ergeben können.

5. **Schlußfolgerungen:**

- A] Unter der adjuvanten Strahlentherapie des Beckens kommt es auch bei rechnerplanoptimierter, individueller Bestrahlungsplanung und guter Compliance des Patienten zu unerwünschten Nebenwirkungen.
- B] Als Hauptbelastungsfaktoren sind hier die akute Diarrhoe und die strahleninduzierten Hautirritationen zu nennen. Übelkeit und Erbrechen spielen eine untergeordnete Rolle.
- C] Die Senkung der Nebenwirkungsraten bleibt ein wichtiges Gebiet der klinischen Forschung, da Unterbrechungen oder gar Abbrüche der adjuvanten Bestrahlung die kurative Zielsetzung gefährden können.
- D] Durch simultan zu einer adjuvanten Strahlentherapie des Beckens applizierte hydrolytische Enzyme konnten weder die unmittelbaren Nebenwirkungsraten noch die Langzeitergebnisse des Krankheitsverlaufs positiv beeinflusst werden.
- E] Entgegen der Erwartung zeigte sich sogar ein Trend zu einer Erhöhung der Nebenwirkungsraten durch simultan eingenommene hydrolytische Enzympräparate.

6. Zusammenfassung:

Diarrhoen sind unter der Strahlentherapie des Abdomens und Beckens die häufigste unerwünschte Nebenwirkung. Ihr Auftreten ist abhängig vom primären Tumorstadium, der Größe des Zielvolumens, den Voroperationen und Begleiterkrankungen des Patienten, sowie der Ausdehnung der im Zielvolumen eingeschlossenen Dick- und Dünndarmanteile. Andere häufige Nebenwirkungen stellen die Hautreaktionen dar. Als relativ unbedeutend sind der Symptomkomplex von Übelkeit und Erbrechen zu werten, da sie bei einer Beckenbestrahlung nur selten auftreten

Sind die akuten Diarrhoen unter Strahlentherapie in ihrer Dauer und Schwere sehr ausgeprägt, können sie zu Unterbrechungen oder gar zum Abbruch der Therapie führen und so das adjuvante Konzept für den Patienten gefährden.

Es ist deshalb Ziel der klinischen Forschung, Präparate zu entwickeln, die im Idealfall sowohl die Häufigkeit und Schwere der akuten Strahlenenteritis, als auch die Inzidenz der chronischen Strahlenwirkungen am Darm zu senken vermögen. Mit Präparaten wie Sucralfat und den Smektiten wurden bisher nennenswerte Erfolge erzielt.

In der vorliegenden Arbeit wurde in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie die Beeinflussung der Nebenwirkungen einer adjuvanten Strahlenbehandlung im Beckenbereich durch simultan vom ersten Behandlungstag applizierte hydrolytische Enzyme geprüft. Diese hatten in vorhergehenden Untersuchungen eine signifikante antiinflammatorische Wirkung gezeigt. Es wurde daher angenommen, daß sie zu einer Reduktion der strahleninduzierten Enteritis beitragen könnten.

Die Studie wurde an der Strahlenklinik der Städtischen Kliniken Offenbach im Zeitraum zwischen März 1994 bis April 1997 durchgeführt. Eingeschlossen wurden 56 Patienten mit vollständig entferntem Tumor im Beckenbereich. Fernmetastasen stellten ein Ausschlusskriterium dar.

Es wurden an sechs Untersuchungstagen t_0 bis t_6 , in wöchentlichen Abständen folgende Wirksamkeitskriterien auf einer vierstufigen Antwortskala erfragt:

- Übelkeit
- Erbrechen
- Müdigkeit
- Hautreaktionen
- Diarrhoe

Desweiteren wurde an jedem Untersuchungstag die eventuelle zwischenzeitliche Verordnung einer symptomatischen Zusatztherapie aufgrund strahlentherapiebedingter Nebenwirkungen erhoben und ggf. notwendige Unterbrechungen der Therapie dokumentiert. An den Meßzeitpunkten t_0 , t_3 , t_4 und t_5 erfolgten zusätzlich Laborkontrollen zu folgenden Verträglichkeitsparametern:

- BSG
- kleines Blutbild

Die Beeinflussung von Nebenwirkungen der Strahlentherapie des Beckens durch hydrolytische Enzyme. Eine randomisierte Doppelblindstudie.

- Gamma -GT, SGOT, SGPT, Alkalische Phosphatase
- Natrium, Kalium, Chlorid

Am letzten Untersuchungstag erfolgte zusätzlich eine subjektive Beurteilung der Prüftherapie durch den Arzt und den Patienten bezüglich ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erbrachte keine signifikanten Unterschiede zwischen Untersuchungs- und Placebogruppe. Es ergab sich jedoch ein Trend im Sinne einer leicht erhöhten Symptombelastung unter Einnahme hydrolytischer Enzyme. Die Inzidenz der aufgetretenen unerwünschten Wirkungen entsprach den in der Literatur belegten Werten. Auch bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufs und der Rezidiv-häufigkeit unterschieden sich beide Patientenkollektive nicht.

Es muß gefolgert werden, daß die prophylaktische Einnahme von hydrolytischen Enzymen keine positive Beeinflussung der Nebenwirkungsrate erlaubt, ihr relativ kostspieliger Einsatz somit nicht zu rechtfertigen ist.

Literaturverzeichnis:

1. Aass, N., Fossa, S. D., Host, H.: Acute and subacute side effects due to infra-diaphragmatic radiotherapy for testicular cancer: a prospective study. *Int. J. Radiol. Oncol. Biol. Phys.* (1992), 22: 1057-1064
2. Arlow, F. L., Dekovich, A. A., Priest, R. J., Beher, W. T.: Bile acid in radiation induced diarrhoea. *South. Med. J.* (1987), 80: 1259-1261
3. Bamberg, M.: Diarrhoeoprophylaxe mit Smektit bei der kombinierten Radio-Chemotherapie des Rektumkarzinoms. Protokoll zur klinischen Prüfung. Fa. Intersan 1997
4. Barth, G. Graebner, H.: Zur Frage der Therapie des letalen Strahlenschadens. *Strahlenheilkunde* (1964), 2: 143-144
5. Beaufort, F., Stauder, G.: Strahlentherapeutische Nebenwirkungen bei Abdominalkrebspatienten und deren Reduktion durch hydrolytische Enzyme. *Dt. Zschr. Onkol.* (1991), 23: 7-16
6. Böttcher, H. D., Schütz, J., Mathei, B.: Nebenwirkungen bei der Therapie des Kollumkarzinoms. *Strahlentherapie* (1983), 159: 334-343
7. Bremer, K.: Individuelle risikoadaptierte antiemetische Stufentherapie. *Dtsch. med. Wschr.* (1994), 119: 598-604
8. Carillo, A. R.: Klinische Untersuchung eines enzymatischen Entzündungshemmers in der Unfallchirurgie. *Ärzt. Praxis* (1972), 24: 2307
9. Chary, S., Thomson, D. H.: A clinical trial evaluating cholestyramine to prevent diarrhea in patients maintained on low fat diets during pelvic radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1984), 10: 1885-1889
10. Costall, B., Naylor, R. J.: Neuropharmacology of emesis in relation to clinical response. *Brit. J. Cancer* (1992), Suppl. 19: 2-8
11. Danielsson, A., Nyhlin, H., Persson, H., et. al.: Chronic diarrhoea after radiotherapy for gynecological cancer. An investigation of occurrence and etiology. *GUT*, 1990
12. Döcker, R.: Therapie und Prophylaxe der Strahlenreaktionen. In: Roth, S., Böttcher, H. D. (Hrsg.): *Gynäkologische Strahlentherapie*. Enke, Stuttgart 1993, S. 93-100
13. Droy-Lefaix, M. T., Drouet, Y., Schatz, B.: Sodium glycodeoxycholate and spinability of gastrointestinal mucus: protective effects of smectite. *Gastroenterology*, (1985), 95: 1365
14. Emani, B., Lyman, J., Brown, A. et al.: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* (1991), 21: 109-122

15. Freeman, A. J., Cunningham, K. T., Tyers, M. B.: Selectivity of 5-HT₃-receptor-antagonists and antiemetic mechanisms of action . *Anticancer Drugs* (1992), 3: 79-85
16. Galland, R. B., Spencer, J.: Natural history and surgical management of radiation enteritis. *Br. J. Surg.* (1987), 74: 742-747
17. Gallagher, M. J., Brereton, H. D., Rostock, R. A., Zero, J. M., Zekoski, D. A., Poyss, L. F., Richter, M. P., Kligerman, M. M.: A prospective study of treatment techniques to minimize the volume of pelvic small bowel with reduction of acute and late effects associated with pelvic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1986), 12: 1565-1573
18. Glanzmann, C.: Spätfolgen nach Hochvoltradiotherapie im Bereich des kleinen Beckens. *Strahlentherapie* (1980), 156: 678
19. Grigsby, P. W., Kuske, R. R., Perez, C. A. et. al.: Medically inoperable stage I adenocarcinoma of the endometrium treated with radiotherapy alone. *Int. J. Radiol. Biol. Phys.* (1987), 13: 483-488
20. Hamady, M. A., Ghorory, S., Ghaly, A., Fares, R.: Experimentelle Untersuchungen zur therapeutischen Beeinflussbarkeit intestinaler Adhäsionsvorgänge. *Z. exp. Chir.* (1978), 11: 209.
21. Hammer, J., Zoidl, J. P., Altendorfer, C., Seewald, D. H., Track, C., Stummvoll, W., Labeck, W.: Combined external and high dose rate intracavitary radiotherapy in the primary treatment of cancer of the uterine cervix. *Radiother. Oncol.* (1993), 27: 66-68
22. Hartog, F. C. A., Cohen, P., van Haastert, M.: Late radiation injury of the rectum and sigmoid colon: Barium enema findings in 92 patients. *Br. J. Radiol.* (1989), 62: 807-812
23. Heilmann, H.-P.: Strahlennebenwirkungen und Spätfolgen nach Radiotherapie der weiblichen Genitalorgane. *Gynäkologe* (1987), 20: 237-242.
24. Henriksson, R., Arevarn, M., Franzen, L., Persson, H., Stendahl, U.: Beneficial effects of sucralfate in radiation induced diarrhoea. An open randomized study in gynaecological cancer patients. *Europ. J. Gynaec. Oncol.* (1990), 11: 299-302
25. Henriksson, R., Franzen, L., Littbrand, B.: Effects of sucralfate on acute and late bowel discomfort following radiotherapy of pelvic cancer. *J. clin. Oncol.* (1992), 10: 969-975
26. Henriksson, R., Lomberg, H., Israelsson, B., Zackrisson, B., Franzen, L.: The effect of Ondansetron on radiation-induced emesis and diarrhoea. *Acta Oncol.* (1992), 31: 767 - 769
27. Herbert, S. H., Curran Jr., W. J., Solin, L. J., Stafford, P. M., Lancino, R. M., Hanks, G. E.: Decreasing gastrointestinal morbidity with the use of small bowel contrast during treatment planning for pelvic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1991), 20: 835-842

28. Heusinkveld, R. S. Manning, M. R., Aristizabal, S. A.: Control of radiation induced diarrhoea with cholestyramine. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1978), 4: 687
29. Hillemann, H. G.: Das fortgeschrittene Genitalkarzinom. Das inkurable Karzinom. Das Karzinomrezidiv. Allgemeiner Teil. Vulvakarzinom. Cervixkarzinom. In: Döderlein, G., Wulf, K.-H., (Hrsg.) *Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe*, Bd.7 (1981) Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore
30. Hombrink, J., Voss, A.-C., Fröhlich, D., Glatzel, M., Krauß, A., Glaser, F. H.: Therapieansätze zur Prophylaxe der strahleninduzierten Diarrhoe nach Becken- und Abdominalbestrahlungen. *Strahlenther. Onkol.* (1995), 171: 49-53 (Nr.1)
31. Hollander, D., Tarnawski, A.: The protective and therapeutic mechanisms of sucralfate. *Scand. J. Gastroenterol.* (1990), 25 (Suppl.173): 1-5
32. Hörger, I.: Enzymtherapie bei einem Rheumakollektiv. *Therapiewoche* (1995), 33: 3948
33. Hughes, L. L., Rich, T. A., Delclos, L., Ajani, J. A., Martin, R. G.: Radiotherapie for anal cancer: experiences from 1979-1987. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1989), 17: 1153-1160
34. Innerfield, I., Wernick, T.: Plasma and urinary antithrombin activity after proteolytic enzymes given orally. *Clin. res.* (1961), 9: 162
35. Kochar, R., Sharma, S. C., Gupta, B. B., et. al.: Rectal sucralfate in radiation proctitis. *Lancet*, (1988), 2: 400
36. Kucera, H.: Experiences with HDR afterloading in endometrium cancer and results. In: Vahrson, H., Rauthe, G. (eds.): *High dose rate afterloading in the treatment in cancer of the uterus, breast and rectum.* (1988) Urban & Schwarzenberg, München
37. Kutzner, J., Knappstein, T., Hager, S., Koch, H.: Ergebnisse der Strahlentherapie beim Kollumkarzinom unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen. *Strahlenther. Onkol.* (1986), 162: 549-554
38. Ladner, H. A.: Zur Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms. In: Ladner, H. A., Pfleiderer, A., Profous, C. Z. (Hrsg.) *Gynäkologische Radiologie.* Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo
39. Lutegate, S. M., Merrick, M. V.: The pathogenesis of post-irradiation chronic diarrhoea: measurement of SeHCAT and B12 absorption for differential diagnosis determines treatment. *Clin. Radiol.* (1985), 36: 275-278
40. Maehder, K.: Enzymtherapie venöser Gefäßerkrankungen. *Arztpraxis* (1978), 9: 14
41. Martin, T.: Adjuvante Strahlentherapie nach kurativer Operation beim Rektumkarzinom. Dissertation im Fach Humanmedizin. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (1997)

42. Miechowski, W., Erroli, N.: Trypsin and chymotrypsin in relation to inflammatory processes. *J. Pharm. Exp. Ther.* (1956), 116: 43
- 43:1 Minsky, B. D., Cohen, A. M., Kemeny, N., Enker, W. E., Kelsen, D. P., Schwartz, G., Saltz, L., Dougherty, J., Frankel, J., Wiseberg, J.: Pre-operative combined 5-FU, low dose leucovorin, and sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1993), 25: 821-827
- 44.2 Minsky, B. D., Cohen, A. M., Enker, W. E., Kelsen, D. P., Kemeny, N., Riechmann, B., Saltz, L., Sigurdson, E. R., Frankel, J.: Phase I trial of postoperative 5-FU, radiation therapy, and high dose leucovorin for resectable rectal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1992), 22: 139-145
45. Modig, H., Tomic, R., Granfors, T., Nyberg, G.: Prospect randomized trial in localized prostatic cancer. Radiotherapy versus radiotherapy and orchidectomy. Abstract 1323. ECCO 7 Conference Jerusalem. (1993) Pergamon, Oxford
46. Moser, K.: Trypsin: value as a thrombolytic and antiinflammatory agent. *New Engl. J. Med.* (1957), 256: 258
47. NIH Consensus Development Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectum cancer. NCI, Office of Medical Applications of Research of the National Institute of Health (1990)
50. Orr, J. W., Ball, C. G., Soong, S. J.: Surgical treatment of women found to have invasive cervix cancer at the time of total hysterectomy. *Obstet. Gynecol.* (1986), 68: 353
51. Paulsen, F., Hoffmann, W., Kortmann, R. D., Porschen, R., Bamberg, M.: Akute gastrointestinale Nebenwirkungen in der Radioonkologie - Was ist gesichert in der Therapie? *Strahlenther. Onkol.* (1996), 172 : 53-63 (Nr.2)
52. Petrovic, Z., Lieskovsky, G., Langholz, B., Luxton, G., Jozsef, G., Skinner, D.G.: Radiotherapy following radical prostatectomy in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1991), 21/4: 949-954
53. Pichelmaier, H., Hossfeld, D. K., Sauer, R.: Adjuvante Therapie beim Kolon- und Rektumkarzinom. *Dtsch. Ärztebl.* (1994), 91: A 2246-A 2249
54. Pilepich, M. V., Krall, J., George, F. W.: Treatment-related morbidity in phase III RTOG studies of extended field irradiation for carcinoma of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1984), 10: 1861-1867
55. Pfeiffer, P., Madsen, E. L., Hansen, O., May, O.: Effect of prophylactic sucralfate suspension on stomatitis induced by cancer chemotherapy. *Acta Oncol.* (1990), 29: 171-173
56. Rehberger, R., Desser, L.: Induction of Tumor Necrosis Factor in human peripheral-blood mononuclear cells by proteolytic enzymes. *Oncology* (1990), 47: 475-477

57. Rose, P. G., Baker, S. T., Kern, M., Fitzgerald, T. H. J., Tak, W. K., Reale, F. R., Nelson, B. E., Hunter, R. E.: Primary radiation therapy for endometrial carcinoma: a case controlled study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1993), 27: 585-590
58. Rubin, P., Casarett, G.: A direction for clinical radiation pathology: The tolerance dose, in Vaeth, J.M. (ed.): *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology*. Baltimore, MD, University Park Press (1972), 1-16
59. Sack, H., Thesen, N.: *Bestrahlungsplanung*. Thieme, Stuttgart, 1993
60. 2 Sack, H.: Prostata, Urethra, Penis. In: Scherer, E., Sack, H. (Hrsg.) *Strahlentherapie* Springer Verlag, Berlin (1996), 551-568
61. Sauer, R.: *Strahlentherapie und Onkologie*. Urban & Schwarzenberg, München (1998), 153
62. 2 Sauer, R.: *Strahlentherapie und Onkologie*. Urban & Schwarzenberg, München (1998), 150-151
63. Scarantino, C. W., Ornitz, R. D., Hoffman, L. G., Anderson Jr., R. F.: Radiation-induced emesis: effects of ondansetron. *Sem. Oncol.* (1992), 19(Suppl. 15): 38-43
64. Schenk, T., Scheithauer, W.: Fortschritte in der Prävention und Therapie häufiger Chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen. *Dtsch. med. Wschr.* (1993), 118: 831-837
65. Scherer, E., Sack, H. (Hrsg.): *Strahlentherapie*, Springer, Berlin, (1996)
66. Schulz, U.: Kolon- und Rektumkarzinome. In: Scherer, E., Sack, H. (Hrsg.) *Strahlentherapie*. Springer Verlag, Berlin (1996), 495-516
67. Schuster, J. J., Stryker, J. A., Demers, L. M., Mortel, R.: Absence of bile acid malabsorption as a late effect of pelvic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1986), 12: 1605-1610
68. Seifert, J., Ganser, R., Brendel, W.: Die Resorption eines proteolytischen Enzyms pflanzlichen Ursprungs aus dem Magen-Darm-Trakt in das Blut und in die Lymphe erwachsener Ratten. *Zeit. Gastroenterol.* (1979), Nr 1, 17: 1-8
69. Sorbe, B., Berglind, A. M., de Bruijn, K.: Tropisetron, a new 5-HT₃-receptor-antagonist, in the prevention of radiation-induced nausea, vomiting and diarrhoea. *Europ. J. Gynaec. Oncol.* (1992), 13: 382-389
70. 1Steffen, C., Menzel, J.: Grundlagen zur Enzymtherapie bei Immunkomplex-krankheiten. *Wien. klin. Wschr.* (1985), 8: 376-385
71. 2Steffen, C., Menzel, J.: In-vivo-Abbau von Immunkomplexen in der Niere durch oral applizierte Enzyme. *Wien. klin. Wschr.* (1987), 15: 525-531

72. Stojanow, G., Weigelt, O., Maehder, K.: Orientierende Tierversuche zur Verträglichkeit, Resorption und Wirkung eines Gemisches proteolytischer Enzyme. Wien. tierärztl. Mschr. (1971), 58: 193
73. Stryker, J. A., Demers, L. M.: The effect of pelvic irradiation on the absorption of bile acids. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. (1979), 5: 935
74. Sur, R. K., Kochhar, R., Singh, D. P.: Oral sucralfate in acute radiation esophagitis. Acta Oncol. (1994), 33: 61-63
75. Tanum, G., Tveit, K. M., Karlson, K. O.: Chemoradiotherapy of anal carcinoma: tumor response and acute toxicity, Oncology (1993), 50: 14-17
76. Tepper, J. E., Cohen, A. M., Wood, W. C. et. al.: Postoperative radiation therapy of rectal cancer. Int. J. Radit. Oncol. Biol. Phys. (1987), 13: 5-10
77. Testolin, A., Pozza, F., Dal-Fior, S., Bolzicco, G. P., Panizzoni, G. A. Gasparini, G.: Surgical and adjuvant radiation therapy of resectable retroperitoneal soft tissue sarcomas in adults. Tumori (1992), 78/6: 388-391
78. Tobin, R. L., Mohiuddin, M., Marks, G.: Preoperative irradiation for cancer of the rectum with extrarectal fixation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.(1991), 21: 1127-1132
79. Uhlig, G.: Schwellungsprophylaxe nach exogenem Trauma. Z. Allg. Med. (1981), 57: 1227
80. Varma, J. S., Smith, A. N., Busutill, A.: Function of the anal sphincters after chronic radiation injury. GUT (1986), 27: 528-533
81. Vellini, M., Desideri, D., Milanese, A., Omini, C., Daffonchio, L., Hernandez, A., Brunelli, G.: Possible involvement of eicosanids in the pharmacological action of bromelain. Arzn. Forsch./ Drug Res. (1986), 36: 110-112
82. Weghaupt, K., Kucera, H.: Zur strahlentherapeutischen Behandlung des Gebärmutterhalskarzinoms unter besonderer Berücksichtigung der Strahlenfolgen am Darm. Strahlentherapie (1980), 156: 78
83. Werk, W.: A new polyezymatic preparation to facilitate scar formation. Proctology (1979), 3: 28
84. Wolf, M., Ransberger, K.: Enzymtherapie. Wien: Maudrich, (1979)
85. Yeoh, E. K., Horowitz, M., Russo, A., Muecke, T., Robb, T., Chatterton, B. E.: Gastrointestinal function in chronic radiation enteritis - effects of loperamide-N-oxide. Gut (1993), 34: 476-482

Lebenslauf

Name: Kerstin Uhder

Geburtsdatum: 5. Januar 1965

Geburtsort: Hannover

Eltern: Herbert Jonetat,
vormals Industriekaufmann, heute in Rente

Alice Jonetat,
vormals Industriekauffrau, heute in Rente

Familienstand: verheiratet mit Jens Uhder

Kinder: Sharon Uhder, geb. 21. Februar 1993
Silas Uhder, geb. 25. November 1995

Schulbildung: 1971 - 1975
Oststadt-Grundschule, Wunstorf

1975 - 1981
Hölty-Gymnasium, Wunstorf

August 1981-Juli 1982
Schüleraustausch an der Wasson High School,
Colorado Springs, USA

1982 - 1985
Hölty-Gymnasium, Wunstorf

1985 Abitur.

Vor Studienbeginn: September 1986 - August 1987
Freiwilliges Soziales Jahr in der Evang.Lukasgemeinde,
Frankfurt, vorwiegend in der Jugend- und Altenarbeit

Studium:	Sommersemester 1987 - Wintersemester 1994/95 Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt 3. Staatsexamen am 4.11.1994 Gesamtnote: gut (2,3)
Berufspraxis:	Mai 97 - Oktober 98: AiP in der Strahlenklinik der Städtischen Kliniken Offenbach/Main Approbation am 31. 10. 1998 November 98 - Februar 99: Assistenzärztin in der Strahlenklinik der Städtischen Kliniken Offenbach/Main
Weiterer Werdegang:	März 99 – Dezember 99: Hausfrau und Betreuung meiner Kinder Seit Januar 2000: Besuch der Brownsville Revival School of Ministry in Pensacola, FL. (U.S.A.)

Offenbach, 03. Juli 2000

Abstract

Diarrhoen sind unter der Strahlentherapie des Abdomens und Beckens die häufigste unerwünschte Nebenwirkung. Ihr Auftreten ist abhängig vom primären Tumorstadium, der Größe des Zielvolumens, den Voroperationen und Begleiterkrankungen des Patienten, sowie der Ausdehnung der im Zielvolumen eingeschlossenen Dick- und Dünndarmanteile. Andere häufige Nebenwirkungen stellen die Hautreaktionen dar. Als relativ unbedeutend sind der Symptomkomplex von Übelkeit und Erbrechen zu werten, da sie bei einer Beckenbestrahlung nur selten auftreten.

Sind die akuten Diarrhoen unter Strahlentherapie in ihrer Dauer und Schwere sehr ausgeprägt, können sie zu Unterbrechungen oder gar zum Abbruch der Therapie führen und so das adjuvante Konzept für den Patienten gefährden.

Es ist deshalb Ziel der klinischen Forschung, Präparate zu entwickeln, die im Idealfall sowohl die Häufigkeit und Schwere der akuten Strahlenenteritis als auch die Inzidenz der chronischen Strahlenwirkungen am Darm zu senken vermögen. Mit Präparaten wie Sucralfat und den Smektiten wurden bisher nennenswerte Erfolge erzielt.

In der vorliegenden Arbeit wurde in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie die Beeinflussung der Nebenwirkungen einer adjuvanten Strahlenbehandlung im Beckenbereich durch simultan vom ersten Behandlungstag applizierte hydrolytische Enzyme geprüft. Diese hatten in vorhergehenden Untersuchungen eine signifikante antiinflammatorische Wirkung gezeigt. Es wurde daher angenommen, daß sie zu einer Reduktion der strahleninduzierten Enteritis beitragen könnten.

Die Studie wurde an der Strahlenklinik der Städtischen Kliniken Offenbach im Zeitraum zwischen März 1994 bis April 1997 durchgeführt. Eingeschlossen wurden 56 Patienten mit vollständig entferntem Tumor im Beckenbereich. Fernmetastasen stellten ein Ausschlußkriterium dar.

An sechs Untersuchungstagen t_0 bis t_6 , wurden in wöchentlichen Abständen folgende Wirksamkeitskriterien auf einer vierstufigen Antwortskala erfragt: Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Hautreaktion und das Auftreten von Diarrhoen.

Desweiteren wurde an jedem Untersuchungstag die eventuelle zwischenzeitliche Verordnung einer symptomatischen Zusatztherapie aufgrund strahlentherapiebedingter Nebenwirkungen erhoben und ggf. notwendige Unterbrechungen der Therapie dokumentiert. An den Meßzeitpunkten t_0 , t_3 , t_4 und t_5 erfolgten zusätzliche Laborkontrollen. Am letzten Untersuchungstag wurde eine subjektive Beurteilung der Prüftherapie durch den Arzt und den Patienten bezüglich ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit erfaßt.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erbrachte keine signifikanten Unterschiede zwischen Untersuchungs- und Placebogruppe. Es ergab sich jedoch ein Trend im Sinne einer leicht erhöhten Symptombelastung unter Einnahme hydrolytischer Enzyme. Die Inzidenz der aufgetretenen unerwünschten Wirkungen entsprach den in der Literatur belegten Werten. Auch bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufs und der Rezidivhäufigkeit unterschieden sich beide Patientenkollektive nicht.

Es muß gefolgert werden, daß die prophylaktische Einnahme von hydrolytischen Enzymen keine positive Beeinflussung der Nebenwirkungsrate erlaubt, ihr relativ kostspieliger Einsatz somit nicht zu rechtfertigen ist.