

Prakash S. Dale, Chetan P. Tamhankar, Denzil George,
Gautam V. Daftary

Zusatzmedikation mit hydrolytischen Enzymen in der Strahlentherapie beim Gebärmutterhalskarzinom: Nachweis der Verminderung von akuten Nebenwirkungen

Abstract *Zweck:* Zur Verringerung der Toxizität der Strahlentherapie ist die Verwendung einer zusätzlichen Therapie mit einem oralen Enzympräparat aus Trypsin, Chymotrypsin und Papain vorgeschlagen worden. Diese Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit eines solchen Enzympräparates bei der Verhinderung oder Verringerung der akuten Nebenwirkungen einer Strahlentherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom zu untersuchen. *Methoden:* An 120 Patientinnen (Alter 24–85 Jahre) mit lokal fortgeschrittenen, durch Biopsie belegten Gebärmutterhalskarzinomen (Stadien IIa, IIb oder IIIb) wurde eine prospektive, randomisierte, offene, klinische Studie durchgeführt. Die Patientinnen erhielten über einen Zeitraum von 5 Wochen 50 Gy externe Strahlentherapie, gefolgt von intrakavitärer Brachytherapie (20–30 Gy). Die Patientinnen der Testgruppe (60 Patientinnen) erhielten eine zusätzliche Enzymbehandlung. Die Patientinnen wurden während und für weitere acht Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie, in wöchentlichen Intervallen nach den RTOG/EORTC-Klassifikationskriterien auf akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie untersucht und bewertet. Das Auftreten von weiteren Nebenwirkungen wurde ebenfalls festgehalten.

Ergebnisse: Die Studie zeigte, dass die maximale Ausprägung der akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie in der Enzymgruppe verringert war: Hautreaktionen (Mittelwert: 0,97 zu 1,68 in der Kontrollgruppe, $p < 0,001$), Reaktionen der Vaginalschleimhaut (0,55 zu 0,85, $p = 0,10$), Symptome des Urogenitaltrakts (0,93 zu 1,38, $p < 0,001$) und gastrointestinale Reaktionen (1,12 zu 1,30, $p = 0,12$). Die Kumulativwerte während der Behandlung, dargestellt als Fläche unter der Kurve, waren bei den Enzym-behandelten Patientinnen signifikant geringer. In den Follow-up-Besuchen wa-

ren in der Enzymgruppe alle beobachteten Nebenwirkungen der Strahlentherapie von geringerer Intensität als in der Kontrollgruppe.

Schlussfolgerungen: Bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Gebärmutterhalskarzinom zeigte sich die orale Enzymtherapie wirksam bei der signifikanten Reduzierung der Nebenwirkungen einer Strahlentherapie, wie z.B. Symptome des Urogenitaltrakts, subkutane Veränderungen und Reaktionen der Vaginalschleimhaut.

Key Words: Zervixkarzinom, Strahlentherapie, orale Enzymtherapie, Supportiv-Therapie, akute Nebenwirkungen

Einleitung

Das Gebärmutterhalskarzinom ist bei Frauen die zweithäufigste Form von Krebs. Im Durchschnitt macht es 11,6% aller Karzinome bei Frauen aus, wobei pro Jahr weltweit 437.000 neue Fälle gemeldet werden: 9.000 in Japan, 39.000 in Europa und 16.000 in Nordamerika. Diese Krankheit ist allein in den USA für schätzungsweise 7.000 Todesfälle verantwortlich [1]. In Indien machen Zervixkarzinome ca. 50% der Fälle von Krebs bei Frauen aus [2–4].

Strahlentherapie mit oder ohne Chemotherapie ist die Standardbehandlung für Gebärmutterhalskrebs (FIGO II & III). Die Strahlentherapie gilt als sehr wirksam bei der Behandlung von Zervixkarzinomen. Die Heilungsraten sind ca. 80% für Stadium I, 60% für Stadium II, 30% für Stadium III und 10% für Stadium IV [5]. Dennoch können schwere akute Nebenwirkungen die Unterbrechung oder Absetzung der Strahlentherapie notwendig machen. Behandlungslücken mit einer daraus entstehenden Verlängerung der Gesamt-Behandlungszeit können zu einer Verminderung der lokalen Abwehr und der Überlebenszeit führen [6].

Die Chemotherapie mit Zytotoxika hat definitiv ihren Platz bei der Therapie der Zervixkarzinome, aber die Schwere der Nebenwirkungen ist ein Begrenzungsfaktor. Einige der Medikamente verursachen bekanntermaßen Knochenmarksdepression, Lungenfibrose, Thrombozytopenie und Neuropathien sowie unspezifische Toxizität.

P.S. Dale
Nargis Dutt Memorial Cancer Hospital,
Maharashtra, India

C.P. Tamhankar, D. George, G. V. Daftary (✉)
SIRO Research Foundation, 31, Maker Chambers VI,
Nariman Point, Bombay 400 021, India
Tel.: +91-22-2026295; Fax: +91-22-2886883
e-mail: siro@vsnl.com

Zahlreiche Medikamente sind in dem Versuch, akute und verzögerte Strahlen- und Chemotherapie-assoziierte Toxizität zu verringern, getestet worden, aber keins dieser Medikamente hat einen reproduzierbaren und signifikanten positiven Effekt gezeigt. Daher zielt die derzeitige klinische Supportiv-Behandlung der akuten Behandlungstoxizität, die Veränderungen der Ernährung, eine optimale lokale Hygiene, Medikamente gegen Diarrhöe und Antiseptika für die Harnwege beinhaltet, ausschließlich auf Symptome und kann nicht nachweislich direkt die Intensität oder Dauer der durch Strahlen- und Chemotherapie induzierten Mukositis verringern.

Infektiöse Komplikationen sind die häufigste Todesursache bei Krebspatientinnen nach der Chemotherapie. Die Wahl angemessener antibakterieller Behandlungen ist durch häufige Komplikationen wie Niereninsuffizienz und ggf. das Alter der Patientin begrenzt. Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Breitband-Beta-Lactam-Antibiotika oder Beta-Lactam-Antibiotikum/Beta-Lactamase-Hemmer-Kombinationen wie Ticarcillin/Clavulanat, müssen für Patientinnen der gynäkologischen Onkologie noch bestätigt werden [7].

Komplikationen durch die Strahlentherapie beinhalten schwere Verletzungen von Dünndarm, Rektosigmoid und Blase. Patientinnen, die schwere akute Nebenwirkungen erfahren, können ein höheres Risiko der Entwicklung von chronischen Strahlenspätfolgen, wie z.B. Harnleiterverengung, Blasen-Scheiden-Fisteln, Mastdarm-Scheiden-Fistel, Sigmoid-Verengung, Dünndarmverschluss, Proktitis und große rektale Ulzera haben. Die chronischen Nebenwirkungen können bei Patientinnen mit entzündlichen Reaktionen in den Beckenorganen sogar noch weiter verschlimmert sein. [6, 8–12].

In früheren klinischen Studien [13–15] wurde ein positiver Effekt einer zusätzlichen oralen Therapie mit einer Kombination der Enzyme Trypsin, Chymotrypsin und Papain (Wobe-Mugos E, Mucos Pharma, Geretsried, Deutschland) bei der Behandlung der Nebenwirkungen von Strahlen- oder Chemotherapie nachgewiesen. Daher begannen wir eine offene prospektive randomisierte Studie, um die Wirkungen einer solchen Medikation vor dem Hintergrund der Strahlentherapiebehandlung von Zervixkarzinomen in Indien zu untersuchen.

Patienten und Methoden

Die Studie wurde zwischen Oktober 1996 und September 1997 im Nargis Dutt Memorial Regional Cancer Hospital in Barshi, Maharashtra, Indien durchgeführt. Der Prüfplan wurde zuvor von der institutseigenen Ethik-Kommission des Krebszentrums ordnungsgemäß geprüft und gebilligt.

Patientinnenmerkmale und Auswahlkriterien

Alle Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, durch Biopsie belegten Gebärmutterhalskarzinomen der Stadien IIa, IIb oder IIIb, die die Einschlusskriterien erfüllten, konnten an der Studie teilnehmen. Zu Beginn der Studie wurden Baseline Laboruntersuchungen durchgeführt. Alle Patientinnen mit einer Vorgeschichte von Strahlentherapie, Chemothe-

rapie oder chirurgischen Eingriffen, sowie diejenigen mit einem WHO-Performance-Index (ECOG-Score) unter 70% oder mit nicht zufriedenstellend kontrollierten systemischen Erkrankungen wurden von der Studie ausgeschlossen. Das Alter der Patientinnen reichte von 24–85 Jahren.

Studiendesign

Die Studie wurde als prospektive, offene, randomisierte, klinische Phase-III-Studie angelegt. Eine Gesamtheit von 120 Patientinnen nahm an der Studie teil, nachdem sie schriftlich ihren informed consent gegeben hatten. Die Verteilung auf die je 60 Patientinnen umfassende Test- und die Kontrollgruppe erfolgte per Zufallsprinzip. Die Randomisierung wurde per Computer-generierter Randomisierungs-Liste durchgeführt. Die Patientinnen in beiden Gruppen erhielten über einen Zeitraum von 5 Wochen 50–60 Gy einer Therapie mit einem externen Strahler in 25–30 Fraktionen, gefolgt von einer intrakavitären Brachytherapie mit einer Dosierung von 20–30 Gy unter Benutzung eines BARC Applikators. Die Patientinnen der Enzymgruppe erhielten zusätzlich das Testmedikament. Jeder Einsatz von Entzündungshemmern, Lokalanästhetika oder schleimhautschützenden Mitteln sowie die Verwendung von Begleitmedikationen, wie z.B. Antiemetika oder Antidiarrhoika, wurde notiert.

Verabreichung des Testmedikamentes

Ein magensaftresistentes Dragee des Testmedikamentes Wobe-Mugos E enthält 100 mg Papain, 40 mg Trypsin und 40 mg Chymotrypsin. Die Patientinnen der Testgruppe erhielten drei Tabletten viermal täglich, beginnend 7 Tage vor Aufnahme der Strahlentherapie. Die Enzymtherapie wurde noch 9 Wochen nach Ende der Strahlentherapie fortgesetzt. Die Patientinnen der Kontrollgruppe erhielten keinerlei Testmedikamente. Die Behandlungs-Compliance wurde durch die Zählung der von den Patientinnen zurückgegebenen Tabletten überprüft.

Bewertung

Alle Patientinnen wurden über die 5 Wochen der Therapie wöchentlich begutachtet. Die Follow-up-Intervalle nach Beendigung der Strahlentherapie lagen bei 6 Wochen und 3 Monaten. Bei jedem Besuch wurden die Patientinnen auf klinische Zeichen und Symptome der Strahlungstoxizität überprüft. Reaktionen der Vaginalschleimhaut, Hautreaktionen und Veränderungen des Gastrointestinal- und Urogenitalsystems wurden nach den RTOC/EORTC-Kriterien von einem einzigen Beobachter bewertet (Grad 0 bis 4) [16].

Statistische Auswertung

Die Hauptkriterien wurden definiert als maximale Ausprägung der beobachteten Nebenwirkungen während der geplanten Behandlungszeit (Woche 1 bis Woche 5), bewertet nach den RTOG/EORTC-Kriterien. Der Wilcoxon-Rangsummentest (zweiseitig) wurde eingesetzt, um auf Behandlungsunterschiede zu testen. Bei Mehrfachtests ($n = 4$) wurden die Original- p -Werte nach Bonferroni-Holm korrigiert. Die sekundären Kriterien wurden deskriptiv ausgewertet. Für die Bewertung der Homogenität der Behandlungsgruppen im Hinblick auf bestimmte Kennzeichen wurde der Wilcoxon-Rangsummentest eingesetzt, um formal auf Unterschiede in der Verteilung von stetigen Variablen zu testen, während für kategoriale Variablen der Fisher's Exact Test eingesetzt wurde. Die statistische Analyse wurde mit SAS-Programmen (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) durchgeführt.

Ergebnisse

Die beiden Gruppen waren im Hinblick auf demographische und klinische Baseline-Daten der Patientinnen, inklusive Tumor-Staging, WHO-Performance-Index und hämatologischer Parameter (Tabelle 1), vergleichbar. Beide Gruppen erhielten vergleichbare kumulative Dosen der externen Strahlentherapie. Die Patientinnen der Kontrollgruppe erhielten 50 ± 0 Gy (Mittelwert \pm SD) über einen Gesamtzeitraum von 35 ± 1 Tag, während die Enzymgruppe eine durchschnittliche Dosis von $50 \pm 3,5$ Gy über 35 ± 6 Tage erhielt. Die Patientinnen der Enzymgruppe bekamen zusätzlich über einen Zeitraum von 69 ± 15 Tagen, der 8 ± 1 Tag vor der Strahlentherapie begann, Enzyme verabreicht. Zwei Patientinnen, beide aus der Enzymgruppe, brachen die Studie ab – eine wegen einer Hepatitis, die andere wegen Gehirnmetastasen. Beide Vorfälle wurden als vom Testmedikament unabhängig bewertet.

Es gab in der Enzym-Gruppe signifikant weniger Symptome des Urogenitaltraktes (Bewertung als maximale Aus-

prägung) (Tabelle 2). Der Behandlungseffekt wurde von der ersten Woche nach Beginn der Strahlentherapie bis zum letzten Follow-up-Besuch beobachtet (Abbildung 1A). Während des Verlaufs der Strahlentherapie zeigten nur 10% der Patientinnen der Enzymgruppe, aber 38,3% der Patientinnen in der Kontrollgruppe eine verstärkte Schwere und Häufigkeit der Miktion mit Dysurie, Beckenschmerzen und häufiger spontaner Hämaturie (Tabelle 3). In beiden Gruppen zeigten die meisten Patientinnen einen leichten Anstieg der Häufigkeit von Miktion und Dysurie, die kein klinisches Eingreifen erforderlich machte. Von den 60 Patientinnen der Enzymgruppe zeigten 10 im Vergleich mit den Baseline-Werten keine Veränderung, was aber nur auf eine Patientin der Kontrollgruppe zutraf.

Die Strahlenschädigung des Gastrointestinaltrakts war von Diarrhöe und einer gesteigerten Häufigkeit des Stuhlgangs gekennzeichnet. Obwohl die maximale Ausprägung bei den Patientinnen der Enzymgruppe verringert war (Mittelwert: 1,12 zu 1,30 in der Kontrollgruppe), war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ($p = 0,12$). Allerdings zeigten die Patientinnen der Enzymgruppe im Vergleich mit den Patientinnen der Kontrollgruppe von der 4. Woche bis zum letzten Follow-up-Besuch eine verringerte, wenn auch nicht signifikant reduzierte, Ausprägung dieser Nebenwirkungen (Abbildung 1B). In der Kontrollgruppe trat bei einer größeren Anzahl der Patientinnen (31,6%) Diarrhöe auf, die mit Parasympatholytika behandelt werden musste, sowie Abdominalschmerz, der Analgetika notwendig machte. Nur 11,7% der Patientinnen der Enzymgruppe zeigten ähnliche Symptome. In beiden Gruppen zeigten die meisten Patientinnen nur eine geringe Erhöhung der Häufigkeit des Stuhlgangs, eine Veränderung ihrer Stuhlgewohnheiten und Schmerzen im Analbereich. Allerdings war keines der Symptome gravierend genug, um ein klinisches Eingreifen notwendig zu machen. Sechs Patientinnen (drei pro Gruppe) zeigten Hämatochezie, Perforationen und Fisteln.

Zwischen den beiden Gruppen wurden auch Unterschiede im Auftreten von vaginaler Mukositis beobachtet, die drei

Tabelle 1: Patientendaten

	Kontrollgruppe	Enzymgruppe	p-Wert
Alter in Jahren (Mittelwert \pm SD)	49,3 \pm 13,9	49,9 \pm 10,5	0,84
Performance-Status (WHO)			
1	54	51	0,58
2	6	9	
Krankheitsstadium			
IB	2	0	
IIB	16	19	0,46
IIIB	42	41	
hämatologische Parameter/Mittelwert \pm SD			
Hämoglobin (g/dl)	10,3 \pm 1,7	10,0 \pm 1,3	0,30
Leukozytenzahl ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	7,3 \pm 2,6	6,6 \pm 2,4	0,07
Plättchen ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	120 \pm 35	111 \pm 27	0,29

Tabelle 2: Mittlere maximale Ausprägung der akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie (RTOG/EORTC-Bewertungssystem)

Nebenwirkung	Gruppe	n	Mittelwert	Standard-Abweichung	Differenz der Mittelwerte	95% Konfidenzintervall	p-Wert ^a
urogenital	Kontrollgruppe	60	1,38	0,56	0,45	0,20-0,70	< 0,001
	Enzymgruppe	60	0,93	0,52			
gastrointestinal	Kontrollgruppe	60	1,30	0,81	0,18	-0,078-0,44	0,12
	Enzymgruppe	60	1,12	0,64			
Vaginalschleimhaut	Kontrollgruppe	60	0,85	0,82	0,30	0,040-0,56	0,10
	Enzymgruppe	60	0,55	0,62			
Haut	Kontrollgruppe	60	1,68	0,87	0,72	0,41-1,02	< 0,001
	Enzymgruppe	60	0,97	0,82			
hämatologisch	Kontrollgruppe	60	2,15	0,61	0,45	0,20-0,70	0,0016
	Enzymgruppe	60	1,70	0,77			

^a = korrigiert für Mehrfachtests (n = 4) nach Bonferroni-Holm

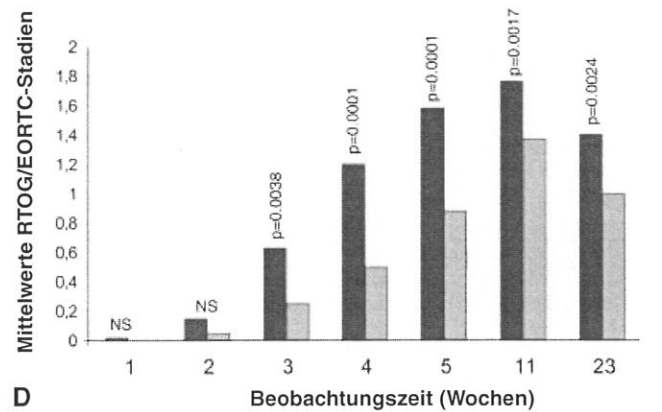
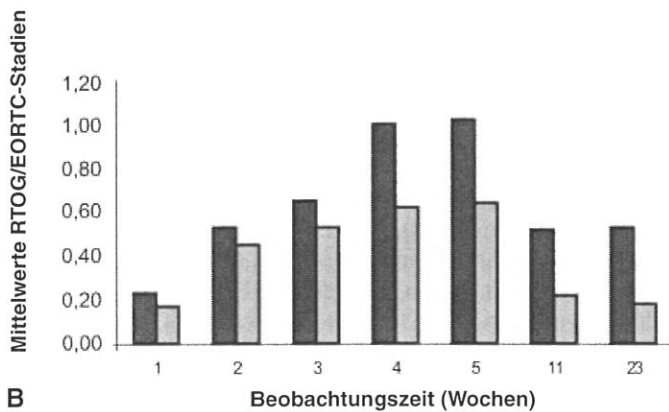
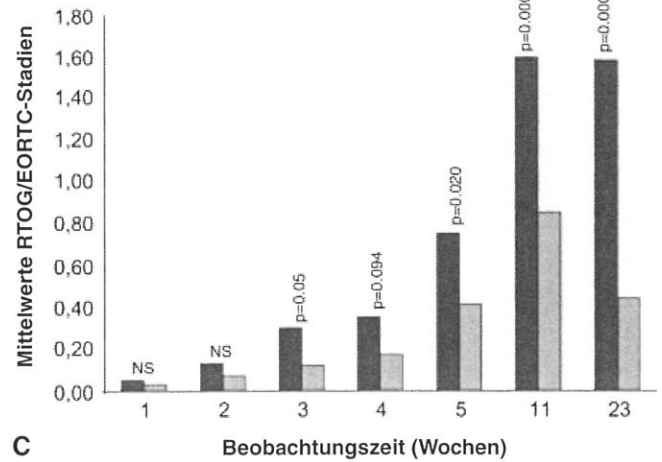
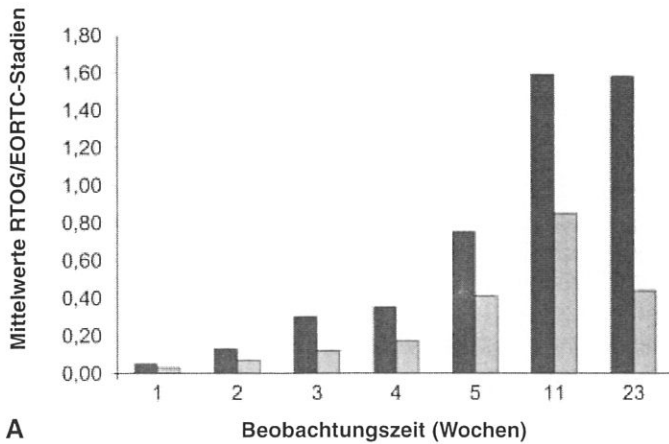


Abbildung 1: Mittelwerte für: **A** urogenitale Symptome, **B** gastrointestinale Symptome, **C** Reaktionen der Vaginalschleimhaut, **D** Hautreaktionen (EORTC/RTOG, Grad 0–4) für die ersten fünf Wochen der Strahlentherapie und beim Follow-up (6 Wochen und 3 Monate nach Ende der Strahlentherapie). Patientinnen, die das Testmedikament erhielten, sind durch die hellen Säulen dargestellt, die Patientinnen der Kontrollgruppe durch die dunklen.

Wochen nach Beginn der Strahlentherapie erkennbar wurden und bis zum letzten Follow-up-Besuch anhielten (Abbildung 1C). Die maximale Ausprägung war bei den Patientinnen der Enzymgruppe verringert (Mittelwert: 0,55 zu 0,85 in der Kontrollgruppe), obwohl der Unterschied nicht statistisch signifikant war ($p = 0,10$, korrigiert für Mehrfachtests). Während des Verlaufs der Strahlentherapie zeigten die Patientin-

nen zu Beginn stellenweise vaginale Mukositis, die sich allmählich zu konfluenter fibröser Mukositis entwickelte. Die meisten Patientinnen der Enzymgruppe (51,6%) zeigten keine Veränderung ihres Zustandes hinsichtlich des Baseline-Status. Eine gleichgroße Anzahl der Patientinnen beider Gruppen (41,6%) wies leicht Schmerzen auf, die aber keine medikamentöse Behandlung erforderten. In der Kontrollgruppe zeigten 16,6% der Patientinnen stellenweise Mukositis mit serosanguinösem Ausfluss. Außerdem hatten die Patientinnen mäßige Schmerzen, die die Anwendung von Analgetika notwendig machten. Nur 6,6% der Patientinnen in der Enzymgruppe zeigten ähnliche Zeichen und Symptome. Keine der Patientinnen aus der Enzymgruppe wies eine konfluente fibröse Mukositis auf oder hatte starke Schmerzen. Bei

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der maximalen Ausprägung der akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie (RTOG/EORTC-Bewertungskriterien)

	Gruppe	Grad 0	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
urogenital	Kontrollgruppe	1	36	22	1	0
	Enzymgruppe	10	44	6	0	0
gastrointestinal	Kontrollgruppe	8	30	19	2	1
	Enzymgruppe	6	44	7	3	0
Vaginalschleimhaut	Kontrollgruppe	23	25	10	2	0
	Enzymgruppe	31	25	4	0	0
Haut	Kontrollgruppe	4	22	24	9	1
	Enzymgruppe	18	29	10	3	0
hämatologisch	Kontrollgruppe	0	6	40	13	1
	Enzymgruppe	2	23	26	9	0

zwei Patientinnen der Kontrollgruppe trat jedoch eine konfluente Mukositis mit starken Schmerzen auf, die den Einsatz von narkotischen Anästhetika notwendig machten.

Follikuläre und geringe Erytheme traten als frühe Zeichen für Strahlenschäden der Haut auf. Mit einer Kumulation der Strahlungsdosen zeigte die Haut mäßige Erytheme mit stellenweise auftretender bis konfluierender feuchter Desquamation, mäßigem Ödem und gelegentlich Ulzera. Es gab eine hinsichtlich der maximalen Ausprägung dieser Nebenwirkungen (0,97 zu 1,68, $p < 0,001$) statistisch signifikante Verbesserung zugunsten der Enzymgruppe. Die Ausprägung war in der Enzymgruppe ab der zweiten Woche der Strahlentherapie geringer als in der Kontrollgruppe (Abbildung 1D). Die meisten Patientinnen der Enzymgruppe (78,3%) zeigten keine Hautreaktionen, die über leichte Erytheme hinausgingen, während bei 40% der Kontrollgruppe mäßige bis ausgeprägte Erytheme oder stellenweise auftretende feuchte Desquamation zu sehen waren. In dieser Gruppe verschlechterte sich der Zustand weiter, und 15,0% der Patientinnen zeigten konfluierende feuchte Desquamation und Ödeme, die bei Druck sichtbare Dellen bildeten. Nur 5,0% der Patientinnen aus der Enzymgruppe zeigten ähnliche Symptome. Keine der Patientinnen aus der Enzymgruppe wies Ulzera oder Hautnekrosen auf, während eine Patientin der Kontrollgruppe offensichtliche Hautulzera zeigte.

Die beobachteten Nebenwirkungen wurden nicht danach unterschieden, ob sie aufgrund der Strahlentherapie oder möglicherweise durch das Testmedikament entstanden waren. Dies wurde so gehandhabt, weil die typischen Nebenwirkungen einer oralen Enzymtherapie normalerweise gastrointestinaler Art sind und bei 3–4% der Patienten auftreten. Typische Symptome sind Magenschmerzen, Diarrhöe und Flatulenz [17]. Da gastrointestinale Nebenwirkungen auch typisch für eine Strahlentherapie sind, würde man eher eine erhöhte Inzidenz in der Testgruppe vermuten, was nicht der Fall war. Im Gegenteil, gastrointestinale Nebenwirkungen kamen in der Enzymgruppe seltener vor, obwohl der Unterschied nicht statistisch signifikant war (Tabellen 2 und 3, Abbildung 2). So fanden wir keine Anzeichen für Sicherheitsprobleme, als wir unseren Patientinnen orale Enzyme verabreichten, und schlussfolgern, dass diese zusätzliche Therapie bei Patientinnen, die eine Strahlentherapie erhalten, als schwierigkeitsfrei angesehen werden kann.

Diskussion

Gebärmutterhalstumoren der späten Stadien II und III involvieren das gesamte Becken, und ihre Behandlung benötigt hochdosierte externe und intrakavitäre Bestrahlung. Dies erhöht das Risiko von Komplikationen für die angrenzenden Strukturen. Behandlungskomplikationen treten meist in Rektum und Blase auf. Verschiedene klinische Studien haben von der Wirkung von hochdosierter Strahlentherapie und den damit einhergehenden Komplikationen berichtet, besonders von der Inzidenz früher Komplikationen und einer möglichen Korrelation zum nachfolgenden Einsetzen von Spätschäden durch Nebenwirkungen der Strahlentherapie.

In einer Studie an 220 Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs, die mit Strahlentherapie behandelt wurden, wurde beobachtet, dass Patientinnen mit erhöhter akuter Toxizität und Diarrhöe während der Strahlentherapie ein signifikant erhöhtes Risiko später Rektumverletzung haben, was nahe legt, dass eine frühe exzessive Schädigung von akut reagierenden Bestandteilen der Rektumwand eine wichtige Rolle bei der Initiierung von Spät-Verletzungen spielen könnte [11]. Ähnliche Erkenntnisse einer anderen Studie an 209 Patienten, die eine Strahlentherapie erhielten, zeigten, dass schwere Spät-Wirkungen mit signifikanten akuten Reaktionen in Verbindung standen [18].

Die Korrelierung von akuter und später gastrointestinaler und urogenitaler Erkrankungsrate basierend auf den Daten von 712 Patienten mit Prostatakrebs, die mindestens 65 Gy konventioneller Strahlentherapie erhielten, zeigte akute gastrointestinale (GI) und urogenitale (UG) Nebenwirkungen bei 246 bzw. 201 Patienten [10]. Die akuten und späten GI Erkrankungsraten standen in hoher Korrelation. Eine Vorgeschichte von Diabetes, die Behandlung von pelvinalen Lymphknoten und ein Alter unter 60 Jahren standen signifikant in Bezug zu akuten GI-Nebenwirkungen. Außerdem zeigte sich, dass akute UG-Nebenwirkungen signifikant mit späten Erkrankungen vom Grad 2 oder höher in Bezug standen.

Es liegen Berichte vor, nach denen 8,2% der Patienten, die akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie erlitten hatten, chronische Strahlenschäden entwickelten im Vergleich zu 3,0% bei Patienten, die keine akuten Reaktionen aufwiesen [19]. Das Risiko, Spätschäden zu entwickeln, war also für die Patienten, die eine akute Bestrahlungsreaktion entwickelten, um den Faktor 2,7 erhöht ($p < 0,05$).

In der kurativen Strahlentherapie von Tumoren im Beckenraum ist das Rektum oftmals das Dosis-limitierende Organ. Seröse, muköse und gelegentlich blutige Diarrhöe sind die Symptome. Für Bestrahlungs-Proktitis existieren weder prophylaktische lokale oder systemische Therapien mit belegter Wirksamkeit, noch ist irgendeine Kausalmedikation bekannt. Ähnlich existiert auch für die Behandlung später Folgeerscheinungen der Strahlentherapie keine klinisch getestete wirksame Therapie. Örtlich eingesetzte Antiphlogistika, auf Steroidbasis oder nicht, sowie Sucralfat sind bis zu einem gewissen Grad mit Erfolg eingesetzt worden. Patienten, bei denen diese Behandlung versagte, konnten in ca. 50% der Fälle mit hyperbarer Sauerstofftherapie mit guten klinischen Resultaten behandelt werden.

Daher könnte eine geeignete Behandlung der frühen Komplikationen der Strahlentherapie eine zentrale Rolle bei der Prophylaxe und Beherrschung der chronischen Folgen einer Strahlentherapie spielen. Die vorliegende Studie, die die Wirkung einer oralen Enzymtherapie auf die Verringerung der akuten Komplikationen der Strahlentherapie untersucht, zeigt eine signifikante Verringerung von Veränderungen der Vaginalschleimhaut und in Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt, sowie eine Verringerung der Hautreaktionen. Die maximale Ausprägung der Komplikationen durch die Strahlentherapie zeigte sich nach 4 bis 5 Wochen der Bestrahlung. Es schien im Hinblick auf den zeitlichen Ablauf keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen

zu geben. Dennoch unterschieden sie sich signifikant in der Schwere der Nebenwirkungen.

Die Nebenwirkungen einer Strahlentherapie sind im Urogenitalsystem aufgrund seiner Nähe zum Tumor-Schauplatz deutlicher ausgeprägt. Dennoch hatten 90% der Patientinnen in der Enzymgruppe entweder leichte oder gar keine urogenitalen Symptome. Der Unterschied zwischen der Testgruppe und der Kontrollgruppe war nach der dritten Woche deutlicher. Diese Beobachtung ist wichtig, da im Schnitt die akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie während der zweiten und dritten Woche der Strahlentherapie graduell deutlich werden und zur fünften Woche hin einen Höhepunkt erreichen. Enzyme helfen also dabei, die Komplikationen unter Kontrolle zu halten, die während dieser kritischen Phase der Strahlentherapie auftreten können.

Ähnliche Resultate ergaben sich für gastrointestinale Symptome. Von der 4. Woche an zeigten die Patientinnen der Enzymgruppe eine signifikant geringere Häufigkeit von Stuhlgängen und bedurften keines klinischen Eingreifens, während 5% der Kontrollgruppe eine Progression zum Grad III und IV durchliefen.

Vergleichbare Beobachtungen wurden für Reaktionen der Vaginalschleimhaut sowie Hautreaktionen notiert, wobei die Patientinnen ab der dritten Woche bis zum letzten Follow-up-Besuch leichte oder gar keine Reaktionen zeigten. Die Ergebnisse dieser prospektiven Studie zeigen die signifikante positive Wirkung bei Strahlentherapien des Gebärmutterhalskrebses, die durch eine bessere Kontrolle der akuten Nebenwirkungen ermöglicht wird.

Diese offene Studie liefert Hinweise dafür, dass eine orale Enzymtherapie effektiv akute Komplikationen verringern kann, besonders in Bezug auf das Urogenitalsystem. Eine begleitende Enzymtherapie zusammen mit der konventionellen Strahlentherapie könnte das Risiko, dass Patientinnen ernstzunehmende Komplikationen im uropoetischen System, im Gastrointestinaltrakt oder im Rektum entwickeln, signifikant reduzieren.

Danksagung: Die Autoren möchten Dr. W. Schiess (Mucos Pharma, Geretsried, Deutschland) für seine Unterstützung bei der Vorbereitung dieses Manuskriptes danken.

Literatur

1. Purves D (1996) *Chemotherapy of cancer: the complete guide to cancer*. PJB Publications, London
2. Desai PB (1992) The facilities and challenges for cancer control in India. *Gan to Kagaku Ryoho (Jpn J Cancer Chemother)* 19 [8 Suppl]: 1146
3. Jayant K, Nene BM, Dinshaw KA, Budukh AM, Dale PS (1998) Survival from cervical cancer in Barshi registry, rural India. *IARC Sci Publ* 145: 69
4. Rao DN, Ganesh B (1998) Estimate of cancer incidence in India in 1991. *Indian J Cancer* 35: 10
5. Campodonico I, Escudero P, Suarez E (1985) In: Pettersson F, Kolstad P, Ludwig H, Ulfeder H (eds) *Annual report of the results of treatment in gynecological cancer*. Tryckeri Balder, AB, Stockholm

6. Zimmermann FB, Feldmann HJ (1998) Radiation proctitis. Clinical and pathological manifestations, therapy and prophylaxis of acute and late injurious effects of radiation on the rectal mucosa. *Strahlenther Onkol* 174 [Suppl 3]: 85
7. Graham JEJ (1990) Infectious morbidity in gynecologic oncology. *J Reprod Med* 35 [3 Suppl]: 348
8. Denham JW, O'Brien PC, Dunstan RH, Johansen J, See A, Hamilton CS, Bydder S, Wright S (1999) Is there more than one late radiation proctitis syndrome? *Radiation Oncol* 51: 43
9. Dörr W, Beck-Bornholdt HP (1999) Radiation-induced impairment of urinary bladder function in mice: fine structure of the acute response and consequences on late effects. *Radiat Res* 151: 461
10. Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA, Hanlon AL, Peter RS, Hanks GE (1997) Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 3
11. Wang CJ, Leung SW, Chen HC, Sun LM, Fang FM, Huang EY, Hsiung CY, Changchien CC (1998) The correlation of acute toxicity and late rectal injury in radiotherapy for cervical carcinoma: evidence suggestive of consequential late effect (CQLE). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40: 85
12. Touboul E, Balosso J, Schlienger M, Laugier A (1996) Radiation injury of the small intestine. Radiobiological, radio-pathological aspects; risk factors and prevention (in French). *Ann Chir* 50: 58
13. Stauder G, Beaufort F, Streichhan P (1991) Strahlentherapeutische Nebenwirkungen bei Abdo minalkrebspatienten und deren Reduktion durch hydrolytische Enzym. *Dtsch Z Onkol* 23: 7
14. Beaufort F (1990) Reduzierung von Strahlennebenwirkungen durch hydrolytische Enzym. *Therapeutikon* 4: 577
15. Schedler M, Lind A, Schätzle W, Stauder G (1990) Adjuvant therapy with hydrolytic enzymes in oncology – a hopeful effort to avoid bleomycinium induced pneumotoxicity. *J Cancer Res Clin Oncol* 116 [Suppl I]: 697
16. Seegenschmiedt MH (1998) Interdisciplinary documentation of treatment side effects in oncology. Present status and perspectives. *Strahlenther Onkol* 174 [Suppl 3]: 25
17. Wittenborg A, Bock PR, Hanisch J, Saller R, Schneider B (2000) Comparative epidemiological study in patients with rheumatic diseases illustrated in an example of a treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs versus an oral enzyme combination (in German). *Arzneimittelforschung* 50: 728
18. Morris MM, Powell SN (1997) Irradiation in the setting of collagen vascular disease: acute and late complications. *J Clin Oncol* 15: 2728
19. Bourne RG, Kearsley JH, Grove WD, Roberts SJ (1983) The relationship between early and late gastrointestinal complications of radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9: 1445