

Malook S. Gujral, Pravas M. Patnaik,  
Rashmi Kaul, Hemen K. Parikh, Christian Conradt,  
Chetan P. Tamhankar, Gautam V. Daftary

## Wirksamkeit von hydrolytischen Enzymen bei der Prävention von Nebenwirkungen der Strahlentherapie bei Patienten mit Krebs im Kopf- und Halsbereich

**Abstract** *Zweck:* Basierend auf in vitro und klinischen Hinweisen auf einen Schutz gegen akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie wurde eine prospektive, randomisierte, offene Studie durchgeführt, um die Wirksamkeit eines oral verabreichten Präparates aus proteolytischen Enzymen an Patienten mit Krebs im Kopf- und Halsbereich, die mit einer konventionellen fraktionierten Strahlentherapie behandelt wurden, zu untersuchen. *Methoden:* Die Studie sollte an Patienten mit Kopf- Halstumoren des Stadiums T3/T4 durchgeführt werden. Es nahmen 100 Patienten aus zwei Zentren an der Studie teil. Über einen Zeitraum von 6-7 Wochen wurde  $^{60}\text{Co}$  Gamma-Strahlung mit einer täglichen Standard-Bestrahlungs-Dosis von 2 Gy in 25–35 Fraktionen verabreicht. Es wurden zwei lateral parallele Gegenfelder mit einer Feldgröße von 10 x 15 cm benutzt. Die Patienten der Testgruppe bekamen zusätzlich ab 3 Tagen vor Beginn der Bestrahlung und bis zu 5 Tagen nach Beendigung der Strahlentherapie täglich dreimal Enzymtabletten per os. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten weder zusätzliche Medikamente noch Placebo. Als akute Nebenwirkungen der Strahlenthera-

pie traten Mukositis, Hautreaktionen und Dysphagie auf, die bei jeder Sitzung vor und nach der Bestrahlung nach RTOG/EORTC-Kriterien bewertet wurden. *Ergebnis:* Der Schweregrad (Maximalausprägung) der akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie war bei den Patienten, die zusätzlich das Enzympräparat erhielten, signifikant geringer als in der Kontrollgruppe: Mukositis (Mittelwert 1,3 zu 2,2;  $p < 0,001$ ), Hautreaktionen (1,2 zu 2,2;  $p < 0,001$ ) und Dysphagie (1,4 zu 2,2;  $p < 0,001$ ). Die Dauer des Auftretens dieser Nebenwirkungen sowie die Gesamtanzahl der Nebenwirkungen waren ebenfalls in der Testgruppe deutlich kürzer/geringer. *Schlussfolgerungen:* Die Kombination einer Enzymtherapie mit der konventionellen fraktionierten Strahlentherapie war problemlos durchführbar und wurde gut vertragen. Es gab bei der Testgruppe einen signifikanten Schutz gegen die akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie. Nicht nur war der Schweregrad der akuten Nebenwirkungen geringer, sondern sie dauerten auch kürzer an und traten erst später auf. Prospektive randomisierte Doppelblind-Studien müssten den Stellenwert einer oralen Enzymtherapie als Standard-Komedikation einer Strahlentherapie bei Krebs im Kopf- und Halsbereich bestätigen.

Diese Arbeit wurde auf der ECCO 10, The European Cancer Conference, Wien, 12.–16. September 1999 vorgestellt

**Key Words:** Strahlentherapie, Mukositis, Enzymtherapie, akute Reaktion, Nebenwirkungen, Supportiv-Therapie

M.S. Gujral, R. Kaul  
SGPT Cancer Hospital, M.Y. Hospital Campus,  
Indore, India

P.M. Patnaik  
AH Regional Cancer Centre, Cuttack, India

H. K. Parikh  
Tata Memorial Hospital, Parel, Mumbai, India

C. Conradt  
Institut für medizinische Biometrie und Informatik,  
Abteilung für Medizinische Biometrie,  
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Deutschland

C. P. Tamhankar, G. V. Daftary  
SIRO Research Foundation, Thane, India

G. V. Daftary (✉)  
SIRO Research Foundation, 31, Maker Chambers VI,  
Nariman Point, Mumbai 400 021, India  
Tel.: +91-22-2026295; Fax: +91-22-2886883  
E-Mail: siro@vsnl.com

### Einleitung

Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf- und Halsbereichs sind akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie weit verbreitet. Infolge der Beeinträchtigung der Bildung von Epithelzellen durch das von der Strahlentherapie verursachte Zellsterben entsteht orale Mukositis.

Die Schwelle für eine konfluierende Mukositis der Mundschleimhaut beim Menschen nach fraktionierter Strahlentherapie liegt bei ca. 20 Gy. Nach einer Strahlendosis von 30 Gy tritt eine konfluierende akute Mukositis bei bis zu 95% der Patienten auf. Dies führt oft zu einer verringerten Dosisintensität oder einer Unterbrechung der Strahlentherapie, vermindert so die Ansprechrate und hat einen negativen

Einfluss auf die Gesamt-Überlebensrate. Überdies können starke akute Nebenwirkungen unter Umständen zu Spätreaktionen führen [1–5].

Therapeutische Eingriffe, die akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie verhindern oder abschwächen, sind daher von potentielltem Nutzen [6]. Obwohl viele mögliche Vorgehensweisen getestet wurden, um diese Symptome zu behandeln, zeigte keine einen definitiven Nutzen [7–11]. Parallel zur Epithel-Reaktion wurde außerdem bei der oralen Mukositis auch eine entzündliche Gefäßreaktion beobachtet. Dies wird mit einer Zytokin-Deregulation in Verbindung gebracht, die die verschiedensten Konsequenzen haben kann. Verschiedene Studien haben die Wirksamkeit von proteolytischen Enzymen im Umgang mit post-operativen Ödemen und Entzündungen untersucht [12–16]. Die analgetische und entzündungshemmende Wirkung von hydrolytischen Enzymen wie Trypsin und Chymotrypsin ist für post-operative traumatische Entzündungen und experimentelle Strahlentherapie beobachtet worden [17, 18]. Die vorliegende Arbeit berichtet von einer prospektiven, randomisierten offenen Studie zur Untersuchung der Wirkung einer Kombination aus proteolytischen Enzymen als supportive Therapiemaßnahme zur Verhinderung von akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie bei Patienten mit Krebs im Kopf- und Halsbereich.

## Patienten und Methoden

Diese Studie wurde von August 1996 bis April 1997 in zwei von der UICC anerkannten Zentren durchgeführt: dem SGPT Cancer Hospital in Indore, Madhya Pradesh und dem AH Regional Cancer Centre in Cuttack, Orissa. Die verantwortlichen institutseigenen Ethik-Kommissionen beider Zentren erteilten der Studie ihre Zustimmung.

### Patienten

Insgesamt wurden 100 erwachsene Patienten (Alter 18–65 Jahre) für diese Studie rekrutiert. Einschlusskriterien waren durch Biopsie belegte Plattenepithelkarzinome im Kopf- und Halsbereich – Mundhöhle oder Oropharynx im Stadium T1-T3 mit Tumorlokalisierung alveolo-buccal, Zunge, Zungenbasis, Epiglottis/Vallecula, Tonsillen und Rachen (lateral oder posterior). Eine vorangegangene Chemotherapie war zulässig, jedoch keine vorherige Strahlentherapie. Patienten mit Fernmetastasen, einem Karnofsky Index < 70 oder veränderten hämatologischen oder biochemischen Parametern waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Vor Studienbeginn wurde die schriftliche Zustimmung der Patienten eingeholt.

### Studienablauf

Strahlentherapie: Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 6–7 Wochen eine 50 bis 70 Gy Telekobalttherapie (Theratron) mit einer täglichen Standarddosis von 2 Gy in 25–35 Fraktionen. Es wurden zwei laterale parallele Gegenfelder mit einer Feldgröße von 10 x 15 cm benutzt.

Randomisierungsverfahren: Die Patienten-Randomisierung fand nach der "sealed envelope"-Methode statt. In jedem Zentrum wurden 50 Patienten per Zufallsprinzip den Testgruppen zugeteilt, so dass jeder Studienarm 25 Patienten umfasste. Die Patienten wurden in chronologischer Reihenfolge in die Studie aufgenommen. Ihnen wurden aufeinanderfolgende Patientennummern zugeteilt und sie erhielten entweder eine Strahlentherapie oder eine Strahlentherapie mit zusätzlicher Enzymtherapie.

Medikamentengabe während der Studie: Vor Beginn der Strahlentherapie wurde allen Patienten nach einer kompletten zahnärztlichen Untersuchung eine gründliche Mundhygiene nahe gelegt. Es wurde keinerlei Mukositis-Prophylaxe angewandt. Nicht-steroidale Antirheumatika wie Diclofenac und Ibuprofen wurden nur als Notfallmedikation verschrieben, wenn Patienten über leichte Schmerzen und stellenweise auftretende Mukositis klagten. In Fällen von starken Schmerzen und flächendeckender Mukositis wurden Morphin-Analoga wie Dextropropoxyphen und Steroide eingesetzt. Die Patienten in der Testgruppe erhielten ein Enzym-Kombinationspräparat (Wobe-Mugos E, MUCOS Pharma, Geretsried, Deutschland) mit Papain (100 mg), Trypsin (40 mg) und Chymotrypsin (40 mg). Mit Beginn von drei Tagen vor Einsetzen der Strahlentherapie bis einschließlich 5 Tage nach Ende der Strahlentherapie wurden dreimal täglich 3 Tabletten per os verabreicht. Die Patienten in der Kontrollgruppe erhielten weder Enzym-Präparat noch Placebo. Die Compliance der Patienten wurde durch Tablettenzählen überprüft.

### Auswertung

Die Auswertung der Gewebe-Reaktionen auf akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie wurde über eine Bewertung von Mukositis, Dysphagie und Hautreaktionen bei jeder Sitzung vorgenommen. Zur Bewertung wurden die RTOG/EORTC-Kriterien herangezogen: Mukositis Grad 0 = keine, Grad 1 = gering, Grad 2 = mäßig, Grad 3 = stark; Dysphagie Grad 0 = keine, Grad 1 = für feste Nahrungsmittel, Grad 2 = für semi-feste Nahrungsmittel, Grad 3 = für Flüssigkeiten, Grad 4 = Ryle-Sonde/Gastrostomie zur Ernährung erforderlich; Hautreaktionen Grad 0 = keine, Grad 1 = Erythem, Grad 2 = frühe Desquamation/Pigmentation, Grad 3 = mäßige trockene/frühe feuchte Desquamation, Grad 4 = Blasenbildung/Hautablösung. In jedem Zentrum wurden die Patienten vor Studienbeginn auf bereits vorliegende Mukositis, Dysphagie und Dermatitis untersucht. Die Bewertung wurde für 6 bis 8 Wochen während der Strahlentherapie in wöchentlichen Intervallen durchgeführt und nach Therapie-Ende für weitere 5 bis 6 Monate fortgesetzt. Die Maximalausprägungen für die betreffende Beobachtungszeit wurden notiert. Die Bewertung wurde immer von derselben Person durchgeführt.

### Statistische Methoden

Als Hauptkriterien wurden die maximale Schwere von Mukositis, Dysphagie und Hautreaktionen während einer fest umschriebenen Zeit der Strahlentherapie festgesetzt. Außerdem wurden die Zeit bis zur maximalen Ausprägung, die Kumulativwerte während der ersten vier Wochen der Strahlentherapie sowie die Gesamtwerte der Ausprägungen der Nebenwirkungen analysiert. Der Wilcoxon-Rangsummentest (zweiseitig) wurde angewandt, um auf Behandlungsunterschiede zu testen. Um Mehrfachtestungen auf ( $n = 3$ ) zu berücksichtigen, wurden die Original- $p$ -Werte nach dem Bonferroni-Holm-Test für mehrfache Gruppenvergleiche korrigiert. Die Nebenkriterien wurden deskriptiv ausgewertet. Zur Bewertung der Homogenität der Behandlungsgruppen im Hinblick auf bestimmte Kennzeichen wurde der Wilcoxon-Rangsummentest angewandt, um auf Unterschiede in der Verteilung von stetigen Variablen zu testen, wohingegen für kategoriale Variablen der Fisher's Exact Test angewendet wurde. Die statistische Analyse wurde mit SAS-Programmen durchgeführt (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

## Ergebnisse

### Patienten

Insgesamt wurden 100 Patienten für diese Studie rekrutiert und in beiden Zentren randomisiert. Es befanden sich schließlich 53 Patienten in der Testgruppe (25 in Indore und

28 in Cuttack) und 47 in der Kontrollgruppe (25 in Indore und 22 in Cuttack). Der Primärtumor war bei 44 Patienten alveolo-buccal (23 in der Kontrollgruppe und 21 in der Testgruppe), bei 31 Patienten an Zunge/Zungenbasis (12 in der Kontrollgruppe, 19 in der Testgruppe) und bei 25 Patienten (12 in der Kontrollgruppe, 13 in der Studiengruppe) an anderen Stellen wie z.B. Tonsillen und Epiglottis. Im Hinblick auf die demographischen Daten der Patienten wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und der Testgruppe beobachtet (Tabelle 1). Beide Gruppen erhielten vergleichbare kumulative Dosen der Strahlentherapie. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten  $58,6 \pm 8,8$  Gy über  $45 \pm 9$  Tage, während die Patienten in der Testgruppe im Schnitt  $59,1 \pm 6,2$  Gy über  $45 \pm 9$  Tage erhielten. Die Patienten in der Testgruppe erhielten zusätzlich über einen Zeitraum von  $54 \pm 9$  Tagen eine Enzymtherapie, wobei die Enzymbehandlung  $4 \pm 2$  Tage vor der Strahlentherapie begann.

Zwei Patienten, einer aus der Kontrollgruppe und einer aus der Testgruppe, brachen die Studie aus persönlichen (nicht-medizinischen) Gründen ab. Die Strahlentherapie fand

generell auf ambulanter Basis statt, auch wenn im Cuttack-Zentrum aufgrund des weiteren Einzugsradius 33 Patienten (19 aus der Enzym-Gruppe und 14 aus der Kontrollgruppe) stationär aufgenommen wurden, um ihre Compliance bei der Strahlentherapie zu sichern. Bei insgesamt 14 Patienten kam es zu Lücken in der Strahlentherapie. Zwölf dieser Lücken ergaben sich aufgrund sozialer/technischer Gegebenheiten (3 Patienten aus der Kontrollgruppe und 9 aus der Testgruppe). Bei zwei Patienten musste die Strahlentherapie wegen schwerster Nebenwirkungen zeitweilig ausgesetzt werden. Beide Patienten gehörten der Kontrollgruppe an.

#### Bewertung der Wirksamkeit

Die maximale Ausprägung der akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie, wie Mukositis, Hautreaktionen und Dysphagie, war bei den Patienten unter Enzymbehandlung geringer als bei den Patienten der Kontrollgruppe (Tabelle 2, Abbildung 1). Schleimhautreaktionen wurden ca. einen Grad niedriger bewertet, und die Anzahl der Patienten mit starker Mukositis und Schluckbeschwerden war deutlich geringer. Keiner der Patienten aus der Enzym-Gruppe zeigte Hautreaktionen vom Grad IV (Blasenbildung/Hautablösung) (Tabelle 3). Diese Befunde waren in beiden Zentren einheitlich und zeigten sich als statistisch signifikant unterschiedlich.

Sekundäre Wirksamkeits-Kriterien waren die Flächen unter den Kurven für Mukositis, Hautreaktionen und Dysphagie (Tabelle 4) und die Zeit, die nach Beginn der Strahlentherapie verging, bis ein bestimmter Ausprägungsgrad der Nebenwirkungen erreicht wurde. Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse für Toxizitäts-Level mit vergleichbaren Patientenzahlen, und zeigt auf, dass Patienten, die eine zusätzliche Enzymtherapie erhielten, erst zu einem späteren Zeitpunkt denselben Grad von Mukositis, Hautreaktionen und Dysphagie, wie er von den Patienten der Kontrollgruppe gezeigt wurde, erreichten.

Das Therapieergebnis bei Ende der Strahlentherapie (Ende der 8. Woche) ist in Tabelle 6 dargestellt. In beiden Patientengruppen zeigte sich eine vergleichbare Rate an kompletten und partiellen Remissionen, aber der Anteil der Patienten mit einer kompletten Remission war in der Enzym-Gruppe etwas höher. Beim letzten Follow-up (Kontrollbesuch 11, 5–6 Monate nach Ende der Strahlentherapie) konnten zwei Drittel der Patienten ausgewertet werden. Es gab 42

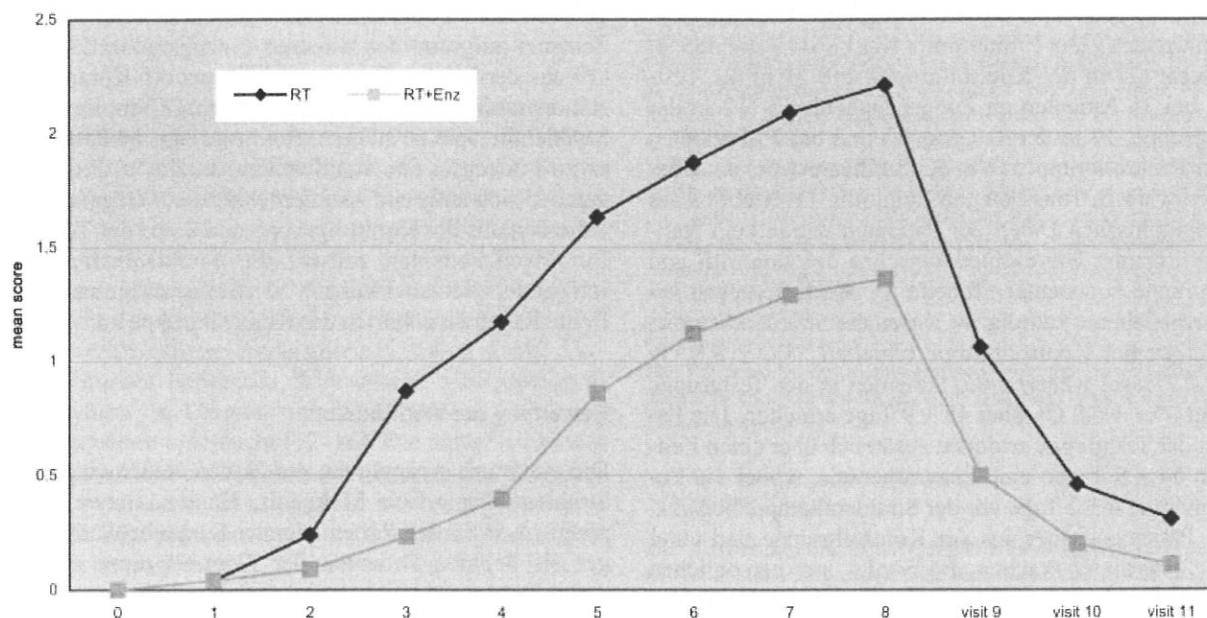
**Tabelle 1** Patientencharakteristika zu Beginn der Studie

	Enzymgruppe n = 53	Kontrollgruppe n = 47	p-Wert
Alter (in Jahren)	50,3 ± 9,4	51,2 ± 11,2	0,32
Geschlecht (männlich)	34	35	0,29
Körpergewicht (kg)	59,7 ± 10,2	57,9 ± 9,8	0,54
Größe (cm)	150,9 ± 16,4	148,6 ± 13,3	
Ort der Erkrankung			
alveolo-buccal	21	23	
Zunge	19	12	
sonstiges	13	12	
T-Stadium			
0	2	4	0,39
1	1	3	
2	26	18	
3	13	8	
4	11	14	
N-Stadium			
0	17	18	0,63
1	23	18	
2	10	11	
3	2	0	
x	1	0	

**Tabelle 2** Maximale Ausprägung der akuten Nebenwirkungen während der Strahlentherapie

	Therapie	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- Abweichung	Differenz der Mittelwerte	95% Konfidenz- intervall	p-Wert <sup>a</sup>
Mukositis	Strahlentherapie	46	1	3	2,24	0,60	0,92	0,67–1,17	< 0,0001
	Strahlentherapie + Enzyme	53	0	3	1,32	0,64			
Hautreaktionen	Strahlentherapie	46	1	4	2,39	1,11	1,16	0,80–1,53	< 0,0001
	Strahlentherapie + Enzyme	53	0	3	1,23	0,75			
Dysphagie	Strahlentherapie	46	1	3	2,15	0,60	0,77	0,53–1,02	< 0,0001
	Strahlentherapie + Enzyme	53	1	3	1,38	0,63			

<sup>a</sup> korrigiert für Mehrfachtests (n = 3) nach Bonferroni-Holm



**Abbildung 1** Mittelwerte für Mukositis (Grad 0 = keine, Grad 1 = gering, Grad 2 = mäßig, Grad 3 = schwer) für die Zeit während der Strahlentherapie (Wochen 1–8), und für die Erholungszeit nach Ende der Strahlentherapie (9 = 6–8 Wochen; 10 = 2–3 Monate, 11 = 5–6 Monate nach Ende der Strahlentherapie).

Patienten mit kompletter Remission, 18 Patienten mit partieller Remission und bei 7 Patienten war das Krebsleiden weiter fortgeschritten. Die Verteilung zwischen den zwei Gruppen war ähnlich. Zwei Patienten (beide aus der Kontrollgruppe) verstarben, der eine in der sechsten Studienwoche an Herzstillstand, der andere nach Beendigung der Strahlentherapie aufgrund einer Blutung des Primärtumors.

#### Anwendungssicherheit

Die berichteten Nebenwirkungen, die nicht direkt mit der Strahlentherapie in Beziehung standen, umfassten Schmerzempfinden/anhaltende körperliche Schmerzen, Fieber, Schwäche, Erbrechen, Juckreiz, Hämoptyse (Bluthusten) und Schwellungen. Diese indirekten Nebenwirkungen waren in der Regel leicht und von kurzer Dauer. Die Gesamt-Inzidenz war in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, so dass keine der aufgetretenen Nebenwirkungen direkt mit dem Enzym-Präparat in Verbindung gebracht werden konnte.

**Tabelle 3** Maximale Ausprägung der akuten Toxizität durch die Strahlentherapie, Häufigkeitsverteilung

Therapie		Grad 0	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Mukositis	Strahlentherapie	0	4	27	15	–
	Strahlentherapie + Enzyme	2	35	13	3	–
Hautreaktionen	Strahlentherapie	0	11	17	7	11
	Strahlentherapie + Enzyme	8	27	16	2	0
Dysphagie	Strahlentherapie	0	5	29	12	0
	Strahlentherapie + Enzyme	0	37	12	4	0

**Tabelle 4** Fläche unter der Kurve für akute Schleimhautreaktionen für die Wochen 1 bis 8 während der Strahlentherapie; nur Patienten mit vollständigen Daten wurden berücksichtigt

Therapie		n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-Abweichung	p-Wert
Mukositis	Strahlentherapie	43	2	18	10,2	3,6	< 0,0001
	Strahlentherapie + Enzyme	50	0	19	5,4	3,6	
Hautreaktionen	Strahlentherapie	43	3	17	9,5	3,9	< 0,0001
	Strahlentherapie + Enzyme	50	0	14	3,9	2,9	
Dysphagie	Strahlentherapie	43	5	21	10,1	3,6	< 0,0001
	Strahlentherapie + Enzyme	50	1	18	5,2	3,4	

**Tabelle 5** Zeit bis zum jeweiligen Grad der Nebenwirkungen in Wochen für akute Schleimhautreaktionen für die Wochen 1 bis 8 während der Strahlentherapie, dargestellt für den höchsten Grad mit vergleichbaren Patientenzahlen

	Therapie	n	Mittelwert	Standard- Abweichung	p-Wert
Mukositis Grad II	Strahlentherapie	27	5,7	1,2	0,0014
	Strahlentherapie + Enzyme	13	6,9	0,8	
Hautreaktionen Grad II	Strahlentherapie	17	5,7	1,4	0,048
	Strahlentherapie + Enzyme	16	6,6	1,6	
Dysphagie Grad I/II	Strahlentherapie	5/29	3,6/6,1	0,5/1,3	0,0092/0,0064
	Strahlentherapie + Enzyme	37/12	5,2/7,3	1,5/0,8	

**Tabelle 6** Therapieerfolg bewertet als komplett/gut, mäßig (partiell) und schlecht (keine); als Evaluierung der Tumorerkrankung zum Ende der Strahlentherapie und zum Ende der Follow-up-Zeit, d.h. 5 bis 6 Monate nach dem Ende der Strahlentherapie

	Therapie	Patienten, die nicht bewertet werden konnten	vollständiges/ gutes Ansprechen	mäßiges Ansprechen	schlechte/ keine/ Progression	p-Wert <sup>a</sup>
Besuch 8: 8 Wochen nach Beginn der Strahlentherapie	Strahlentherapie	4	23/15	5	0	0,23
	Strahlentherapie + Enzyme	3	32/16	1	1	
Besuch 11: 5–6 Monate nach Ende der Strahlentherapie	Strahlentherapie	18	17/9	1	2	0,76
	Strahlentherapie + Enzyme	15	25/7	1	5	

<sup>a</sup> = p-Wert basierend auf dem Wilcoxon-Rangsummentest für eine ordinale Skala des Therapie-Ansprechens

## Diskussion

In Ermangelung etablierter Wirkstoffe zur Prävention akuter Nebenwirkungen der Strahlentherapie, die bei allen Patienten in der vierten Woche der Bestrahlung auftreten, ist die orale Mukositis weiterhin ein ernstzunehmendes Symptom [19]. In der North Central Treatment Group and Mayo Clinic-Studie mit Chlorhexidin kam es in über 50% der Fälle zu schwerer Mukositis [20]. Derartige Nebenwirkung führen zu ungeplanten Unterbrechungen der Strahlentherapie und beeinflussen daher das Endresultat der Behandlung, da der Patient nicht die volle vorgesehene Strahlendosis erhält [19, 21].

Es ist gezeigt worden, dass proteolytische Enzyme drei mögliche Wirkmechanismen haben: Modulation der Entzündungs-Zytokinkaskade, Verringerung der TGF- $\beta$ -Spiegel und als Radikalfänger [22, 23]. Die Basis der Wirkung ionisierender Strahlung ist die Bildung von freien Radikalen. Es ist an andere Stelle gezeigt worden, dass Papain, eine Komponente des hier untersuchten Enzym-Präparats, eine klinisch signifikante Aktivität als freier Radikalen-Fänger hat. Es ist gezeigt worden, dass hohe Serum-TGF- $\beta_1$ -Spiegel mit der Entwicklung von Fibrose bei Patienten mit Brustkrebs, die eine Strahlentherapie erhalten haben, in Beziehung stehen [24]. Gewebsverletzung nach der Bestrahlung wird mit der Deregulation von Zytokinen (TNF- $\alpha$ , IL-2 und IL-1 $\beta$ ) sowie Über-Expression verschiedener Moleküle wie ICAM-1, Selektine und Integrine in Verbindung gebracht. In Folge wird eine verstärkte Migration von Neutrophilen an die Stelle der Verletzung sowie eine Aufrechterhaltung des Entzündungsprozesses beobachtet. Der Einsatz einer immunregulierenden systemischen Enzymtherapie trägt nachweislich dazu bei, diese überexprimierten Adhäsions-

moleküle zu down-regulieren, wodurch die Entzündung verringert wird [22].

Die vorliegende Studie spricht für eine Rolle der proteolytische Enzyme bei der Prävention und Reduzierung der akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich. Die Verabreichung eines Kombinationspräparates der proteolytischen Enzyme Papain, Trypsin und Chymotrypsin führte bei Patienten in beiden medizinischen Zentren zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Schweregrades von Mukositis, Dysphagie und Hautreaktionen. Signifikant weniger Patienten der Testgruppe als in der Kontrollgruppe entwickelten mittlere und schwere Reaktionen. Ebenso verzögerte sich das Einsetzen von Nebenwirkungen der Grade 2 und 3. Zur Zeit wird eine größere randomisierte Doppelblind-Studie durchgeführt, um die hier beschriebenen Ergebnisse zu verifizieren.

**Danksagung:** Die Autoren danken Dr. W. Schiess (Mucos Pharma, Gettried, Deutschland) für seinen Beitrag während der Durchführung der Studie und der Vorbereitung dieses Manuskripts.

## Literatur

1. Maciejewski B, Skladowski K, Pilecki B, Taylor JM, Withers R H, Miszczyk L, Zajusz A, Suwinski R (1996) Randomized clinical trial on accelerated 7 days per week fractionation in radiotherapy for head and neck cancer. Preliminary report on acute toxicity. *Radiother Oncol* 40: 137
2. Corvo R, Sanguineti G, Scala M, Garaventa G, Santelli A, Barbieri M, Vitale V (1994) Primary site as predictive factor of local control in advanced head and neck tumors treated by concomitant boost accelerated radiotherapy. *Tumori* 80: 135

3. Lusinchi A, Lartigau E, Luboinski B, Eschwege F (1994) Accelerated radiation therapy in the treatment of very advanced and inoperable head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29: 149
4. Epstein JB, Wong FL (1994) The efficacy of sucralfate suspension in the prevention of oral mucositis due to radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28: 693
5. Wadleigh RG, Redman RS, Graham ML, Krasnow SH, Anderson A, Cohen MH (1992) Vitamin E in the treatment of chemotherapy-induced mucositis. *Am J Med* 92: 481
6. Posner MR, Weichselbaum RR, Fitzgerald TJ, Clark JR, Rose C, Fabian RL, Norris CMJ, Miller D, Tuttle SA, Ervin TJ (1985) Treatment complications after sequential combination chemotherapy and radiotherapy with or without surgery in previously untreated squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11: 1887
7. Verdi CJ (1993) Cancer therapy and oral mucositis. An appraisal of drug prophylaxis. *Drug Saf* 9: 185
8. Marks JE (1997) Mucosal protectants and their application for head and neck chemoradiation. *Curr Opin Oncol* 9: 267
9. Kannan V, Bapsy PP, Anantha N, Doval DC, Vaithianathan H, Banumathy G, Reddy KB, Kumaraswamy SV, Shenoy AM (1997) Efficacy and safety of granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) on the frequency and severity of radiation mucositis in patients with head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 1005
10. Pfeiffer P, Madsen EL, Hansen O, May O (1990) Effect of prophylactic sucralfate suspension on stomatitis induced by cancer chemotherapy. A randomized, double-blind cross-over study. *Acta Oncol* 29: 171
11. Kuhrer I, Kuzmits R, Linkesch W, Ludwig H (1986) Topical PGE2 enhances healing of chemotherapy-associated mucosal lesions. *Lancet* 1(8481): 623
12. Gupta MK, Khanna JN, Khera SS, Fonseca JB (1980) *Ars curandi*. *Odontology* 7: 313-322
13. Love JW (1968) The effect of orally administered proteolytic enzymes on the postoperative course of periodontal surgery. *J Periodontology* 39: 337
14. Mourgues FD (1971) Preventive and corrective treatment of inflammatory edemas in dentistry and maxillofacial surgery, particularly by means of proteolytic enzymes of vegetable origin (in French). *Chir Dent Fr* 41: 31
15. Lie KK, Larsen RD, Posch JL (1967) Evaluation of an oral proteolytic enzyme in operations upon the hand. *Surg Gynecol Obstet* 125: 595
16. Garcia-Velasco J, Araico-Laguillo J (1972) Evaluation of the efficacy of proteolytic enzymes by oral route in the control of postsurgical inflammation of the hand (in Spanish). *Arch Invest Med (Mex)* 3: 7
17. McCue FCD, Webster TM, Gieck J (1972) Clinical effects of proteolytic enzymes after reconstructive hand surgery. A double-blind evaluation of oral trypsin-chymotrypsin. *Int Surg* 57: 479
18. Koberg W (1968) Prophylaxis and treatment of postoperative and posttraumatic edema in the jaw and face region (in German). *Zentralbl Chir* 93: 381
19. Van der Schueren E, Van den Bogaert W, Vanuytsel L, Van Limbergen E (1990) Radiotherapy by multiple fractions per day (MFD) in head and neck cancer: acute reactions of skin and mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19: 301
20. Makkonen TA, Bostrom P, Vilja P, Joensuu H (1994) Sucralfate mouth washing in the prevention of radiation-induced mucositis: a placebo-controlled double-blind randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30: 177
21. Adelstein DJ, Saxton JP, Van Kirk MA, Wood BG, Eliachar I, Tucker H, Mand Lavertu P (1994) Continuous course radiation therapy and concurrent combination chemotherapy for squamous cell head and neck cancer. *Am J Clin Oncol* 17: 369
22. Kokron E, Rehberger L, Desser L (1992) *J Cancer Res Clin Oncol* 118 [Suppl R117]
23. Lehmann PV (1996) Immunomodulation by proteolytic enzymes. *Nephrol Dial Transplant* 11: 952
24. Li C, Wilson PB, Levine E, Barber J, Stewart AL, Kumar S (1999) TGF- $\beta$ 1 levels in pre-treatment plasma identify breast cancer patients at risk of developing post-radiotherapy fibrosis. *Int J Cancer* 84: 155