

2 Material und Methoden

2.1 Betrachtungszeitraum und Patientenkollektiv

In die retrospektiv monozentrische Untersuchung fanden all diejenigen Patienten Eingang, die im Zeitraum vom

01.08.1994 bis 31.12.2000

in der Medizinischen Klinik Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie der Charité Campus Mitte wegen eines Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) mit dem Vincaalkaloid Vincristin behandelt wurden. In die Studie wurden ausschließlich Patienten aufgenommen, bei denen erstmalig ein NHL diagnostiziert wurde. Ausschlusskriterium war eine vorliegende lymphombedingte neurologische Komplikation.

2.2 Chemotherapieprotokolle

aggressive Non-Hodgkin-Lymphome:

CHOP - Cyclophosphamid, Doxorubicin, **Vincristin**, Prednison

indolente Non-Hodgkin-Lymphome:

COP - Cyclophosphamid, **Vincristin**, Prednison

Burkitt-Lymphom:

B-ALL/NHL-Protokoll -

Block A Methotrexat, Ifosfamid, Etoposid, Ara C, **Vincristin**

Block B Methotrexat, Cyclophosphamid, Adriablastin, **Vincristin**

Das CHOP-Protokoll, das in 4 oder 6 Serien verabreicht wurde, ist in die Auswertung aufgrund der geringen Fallzahlen mit 6 Zyklen, nur in den ersten 4 Zyklen eingeflossen. Im Rahmen einer Studie erhielten Patienten ≥ 60 Jahre nicht randomisiert, als supportiven Therapieansatz vor einer Polychemotherapie nach dem CHOP-Schema, eine Prämedikation mit Amifostin.

2.3 Neurologischer Status

Der neurologische Status wurde im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung vor jedem Chemotherapiezyklus und ca. 21 Tage nach Abschluss der Chemotherapie erhoben. Die neurologische Untersuchung beinhaltet die Bewertung des Hirnnervenstatus sowie die Prüfung der Kraftgrade zum Ausschluss von Paresen. Sie erstreckte sich von der Beurteilung der Auslösbarkeit der Muskeleigenreflexe an der oberen/ unteren Extremität bis zur Prüfung der Sensibilität für alle Qualitäten. Weiterhin wurden dokumentiert Parästhesien/ Dysästhesien, das Stand- und Gangbild, die Koordination, Schmerz, Psyche, Vigilanz sowie vegetative Funktionen.

2.3.1 Untersuchung der Vibrationsempfindung

„Eine minutiöse Prüfung aller Körperregionen für alle Qualitäten ist praktisch undurchführbar“ laut Mummenthaler [1997]. Man wird sich deshalb in der Regel auf einige Punkte beschränken müssen. „Immer prüfe man den Vibrationssinn“ [Mummenthaler et al. 1997]. Die Pallästhesie wird, wie der größte Teil der taktilen Ästhesie, über die Hinterstränge geleitet. Sie ist sehr einfach unter Verwendung einer „neurologischen“ Stimmgabel von 128 Hz zu untersuchen. Sie wird angestoßen und auf die Haut aufgesetzt, wobei der Patient mit geschlossenen Augen angibt, ob er das typische Schwirren oder Vibrieren verspürt. Gelegentliche Leerversuche mit nicht schwingender Stimmgabel sollen kontrollieren, ob die Angaben korrekt sind. Manche Patienten verspüren ein permanentes Kribbeln in den Extremitäten, das mit der Vibration der Stimmgabel verwechselt werden könnte. Die Vibrationsempfindung wird auf markanten Knochenpunkten – Großzehe, Malleolus medialis, Tuberositas tibiae und Olecranon – untersucht. Die Stimmgabel zeigt einen maximalen Ausschlag, der auf einer Skala mit 8/8 markiert ist. Die Abnahme der Ausschläge erfolgt gegen 0/8. Findet sich ein deutlicher Gradient der Pallhypästhesie mit Besserung proximal an mehreren Extremitäten, spricht dies für eine distal symmetrische PNP [Schenk 1985]. Dabei wurde eine Abnahme im Verlauf der Chemotherapie um 2/8 als pathologisch angesehen.

Wie bei Knoll [1977] und Manzo et al. [1998] beschrieben, ist in der Routinediagnostik die Untersuchung des Vibrationsempfindens die geeignetste Methode den Beginn und das Fortschreiten einer Neuropathie zu erfassen. Spezielle elektromyografische und neurografische Untersuchungsmethoden würden einen zu

großen apparativen und zeitlichen Aufwand in der Routinediagnostik bedeuten und sind deshalb speziellen Fragestellungen bei einzelnen Patienten vorbehalten.

2.3.2 Graduierung der Neurotoxizität

Bei der Beurteilung der Toxizität einer onkologischen Therapie wird zwischen akuten/subakuten Nebenwirkungen (1.-90.Tag) und chronischen (ab 91.Tag der Therapie) unterschieden [Seegenschmiedt et al. 1998a]. Für die Bewertung von akuten und subakuten Nebenwirkungen wurden die Beurteilungskriterien der World Health Organization (WHO) und des National Cancer Institute (NCI) eingeführt. Sie stellen eine international akzeptierte und validierte Scala dar [Seegenschmiedt et al. 1998b]. „Common Toxicity Criteria (CTC)“ (Tab.5) wird die überarbeitete und erweiterte Form vom NCI genannt, welche der vorliegenden Arbeit zugrunde gelegt wurde.

	0	1	2	3	4
Sensorium	Keine/ unverändert	Geringe Parästhesien, Abschwächung der tiefen Sehnenreflexe	Mäßige objektive sensorische Defizite, mäßiggradige Parästhesien	Starker objektiver sensibler Verlust oder Parästhesien mit Funktionseinbußen	–
Motorik	Keine/ unverändert	Geringe subjektive Schwäche, keine Funktionseinbußen	mäßige objektive Schwäche, ohne signifikante Funktionseinbußen	ausgeprägte objektive Schwäche, mit schweren Funktionseinbußen	Paralyse
Obstipation	Keine/ unverändert	Gering	Mäßig	Ausgeprägt	Ileus >96h
Koordination	normal	Geringe Dyskoordination oder Dysdiadochokinese	Mäßiger Intentionstremor, Dysmetrie, undeutliche Sprache oder Nystagmus	Ausgeprägte lokomotorische Ataxie	Zerebelläre Nekrose
Schmerz	Keine	Gering	Mäßig	Ausgeprägt	Therapierefraktär

Tab.5 Ausgewählte Parameter der CTC-Klassifikation

In der Auswertung wurde eine neurotoxische Wirkung als gegeben angenommen, wenn im Verlauf der Chemotherapie eine Zunahme um 1 Grad festgestellt werden konnte.

2.4 Mögliche Risikofaktoren für das Auftreten einer vincristininduzierten Neurotoxizität

Nachfolgend sind die erfassten Parameter aufgeführt, die das Auftreten einer vincristininduzierten Neuropathie möglicherweise beeinflussen.

1) Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Interaktionen durch Komedikation:

Nebenwirkungen, die sich im Bereich des „Nervensystems“ (in Anlehnung an das Organklassensystem der WHO) manifestieren, sind entsprechend den Angaben der „Roten Liste 2000“ aufgeführt.

2) Alter – Folgende Altersgruppen werden definiert

Gruppe I Alter 20-39 Jahre

Gruppe II Alter 40-59 Jahre

Gruppe III Alter 60-69 Jahre

Gruppe IV Alter über 70 Jahre

3) Ernährungszustand

Die Ermittlung von Über- und Untergewicht, Adipositas und Kachexie, erfolgte mittels den Definitionen nach Broca [Gries et al. 1987].

Body-Mass-Index, BMI (Norm 21-25)

$$\text{BMI: } \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körperlänge (m)}}$$

4) Störungen der Leberfunktion, definiert durch außerhalb der Referenzwerte^c liegende Labordaten:

ASAT (*GOT*: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase), *ALAT* (*GPT*: Glutamat-Pyruvat-Transaminase), *GGT* (Gamma-Glutamyl-Transferase), *Bili* (Bilirubin, ges.), *Albumin*. Von einer Störung der Leberfunktion wurde ausgegangen wenn mindestens zwei der genannten Parameter pathologisch waren

^c Normbereich entsprechend der Laboratoriumsmedizin der Charité

- 5) Störungen der Nierenfunktion, definiert durch außerhalb der Referenzwerte^c liegende Labordaten:

Creatinin (Crea)

^c Normbereich entsprechend der Laboratoriumsmedizin der Charité

- 6) Internistische Komorbiditäten:

COPD, Hypo- und Hyperthyreose, Erkrankungen des Pancreas und des Magen- Darmtraktes, kardiovaskuläre Erkrankungen (KHK, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, hämodynamisch wirksame Klappenerkrankungen, Hypertonus), pAVK

- 7) Diabetes mellitus (entsprechend WHO Klassifikation aus Herold et al. 1994)

- 8) Nikotin, Alkohol:

Als Nikotinabusus wurde hierbei jede angegebene Form des Tabakkonsums angesehen.

Alkoholabusus im Sinne dieser Studie lag vor:

- beim Mann ab einer Konsummenge von 60g reinen Alkohols täglich, das entspricht etwa 1,2l Bier oder 0,6l Wein
- bei Frauen ab einer Menge von 40g [Seidel et al. 1991]

2.5 Statistische Methoden

Zur Erfassung der relevanten Daten wurde zunächst ein Erhebungsbogen erstellt. Die aus den Krankenakten, pathohistologischen Gutachten und Laborbefunden gewonnenen Informationen wurden numerisch codiert und in den Erhebungsbogen überführt. Am Ende der Datenerfassung erfolgte die Auswertung durch das Statistikprogramm SPSS 10.0. Neben einer deskriptiven Auswertung der Daten wurden diese auch grafisch dargestellt.

Die Grundgesamtheit, die hinter „(n=)“ oder aber hinter einem Schrägstrich „/“ angegeben ist, bezieht sich auf die absolut erhobenen Daten.

Die statistische Signifikanz der Untersuchung nominaler Daten wurde anhand von Kreuztabellen überprüft und mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet. War die erwartete Häufigkeit in mehreren Zellen <5, wurde exakt mit Monte-Carlo-Methode bzw. Fishers exakten Test geprüft. Der Vergleich der Werte verschiedener Stichproben wurde für die ordinal skalierten Variablen mit dem U-Test nach Mann und Whitney

durchgeführt. Die Wahrscheinlichkeit des Eintretens der Polyneuropathie in Abhängigkeit von mehreren unabhängigen Variablen wurde mit dem Verfahren der logistischen Regression untersucht. Die Unterschiedlichkeit des Verlaufs der Polyneuropathien zwischen verschiedenen Gruppen wurde mit der Brunner Rangvarianzanalyse ermittelt [Bühl et al. 1995].

Als statistisch signifikant wurden Aussagen bewertet, deren Signifikanzniveau p kleiner 0,05 war ($p < 0,05$). Post-hoc-Teste wurden Bonferoni-Holm α -adjustiert.

Alle Ergebnisse sind explorativ zu betrachten.

Die statistische Auswertung wurde durch Frau Dipl.-Math. G. Siebert Universitätsmedizin Berlin, Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie betreut.