

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Die Studie bezieht sich auf den Zeitraum von August 1994 bis Dezember 2000. Sie umfasst 94 Patienten, die wegen eines histologisch gesicherten Non-Hodgkinlymphom (NHL) zytostatisch mit einem Vincaalkaloid behandelt wurden. Überproportional häufig erfolgte entsprechend der Histologie eine Zuordnung zum diffus großzelligen B-Zelllymphom (aggressive NHL). Die meisten Patienten gelangten im Stadium IA und IVA nach Ann-Arbor zur Behandlung.

#### Protokolle der Chemotherapie

Die Chemotherapie wurde entsprechend der Protokolle in Tab. 6 durchgeführt. Das CHOP-Schema war das Standardprotokoll zur Behandlung der aggressiven NHL außer dem Burkitt-Lymphom.

CHOP	COP	B - NHL
90	2	2

Tab. 6 Chemotherapieprotokolle

#### Applikation eines Zytoprotektivums

Im Rahmen einer Studie erhielten 48 Patienten das Zytoprotektivum Amifostin. Die klinischen Charakteristika der Patienten mit und ohne Amifostingabe gibt Tab. 7 wieder.

	N	männlich	weiblich	Alter
Amifostin	48	19	29	70,2 (60-87)
kein Amifostin	46	23	23	53,5 (21-80)

Tab. 7 Amifostingabe

### 3.1.1 Geschlechtsverteilung

Von den in die vorliegende Untersuchung aufgenommenen Patienten waren 48 (51,1%) männlich, 46 (48,9%) weiblich.

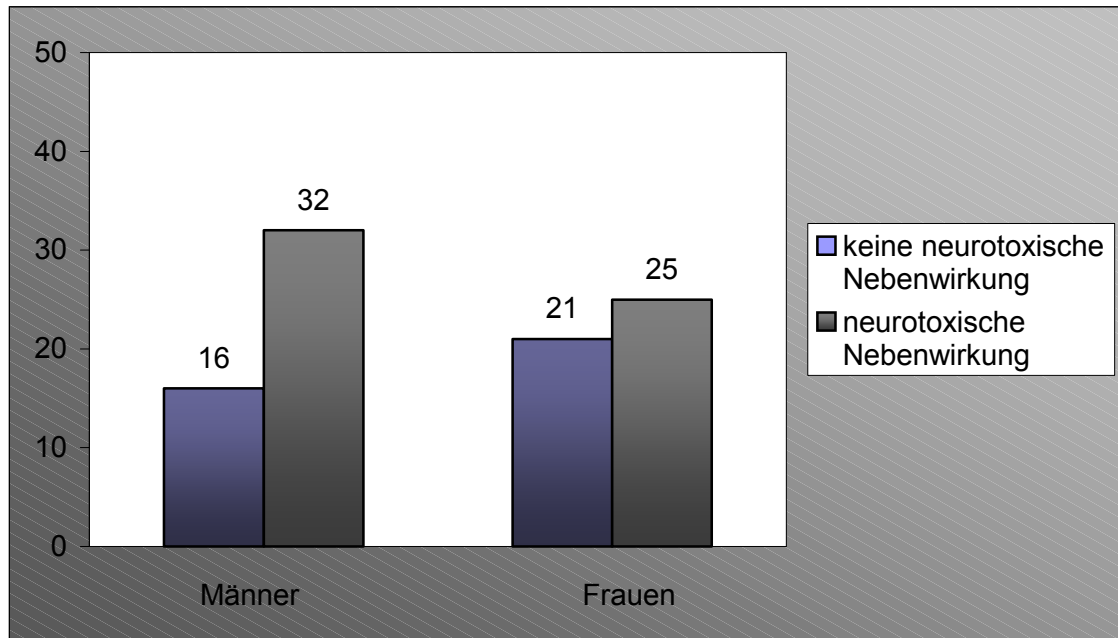


Abb.5 Männliche und weibliche Patienten im Vergleich therapiebedingter neurologischer Störungen

In der Auswertung ergab sich kein signifikanter Unterschied der neurologischen Effekte der Chemotherapeutika zwischen männlichen und weiblichen Patienten ( $p=0,22$  Abb.5) wobei eine Ungleichverteilung zugunsten der Männer vorliegt.

### 3.1.2 Altersverteilung

Der Altersmittelwert aller Patienten war 62,4 Jahre. Für die männlichen Patienten betrug er 61 Jahre und für die weiblichen Patienten 63,8 Jahre. Eine Betrachtung des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wird in Abb.6 wiedergegeben. Der jüngste Patient war 21 Jahre, der älteste 87 Jahre alt.

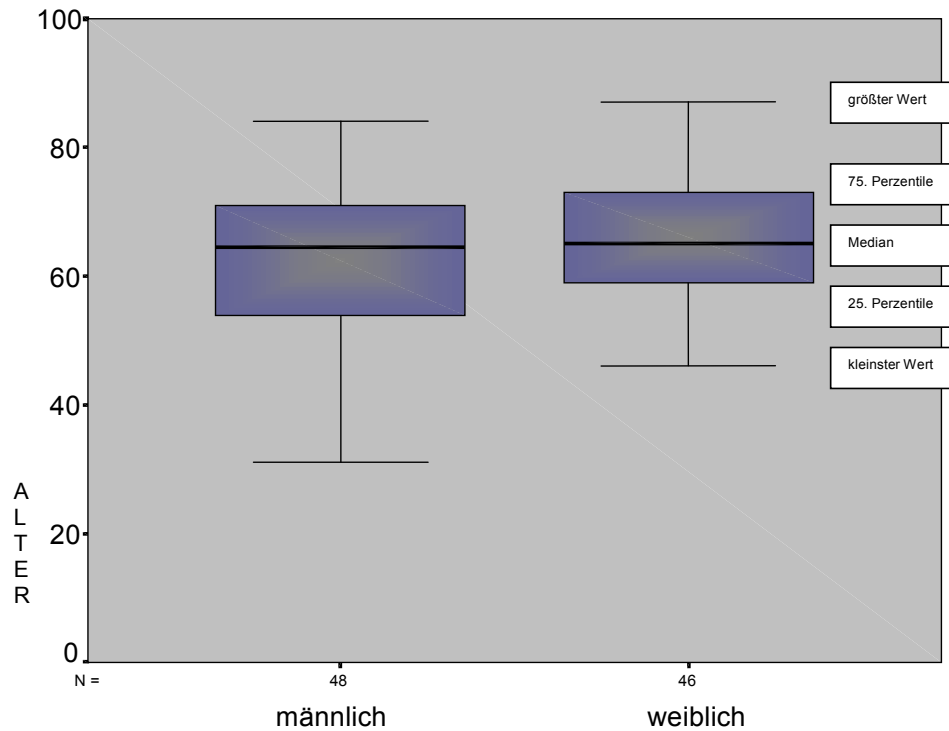


Abb.6 Altersstruktur zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

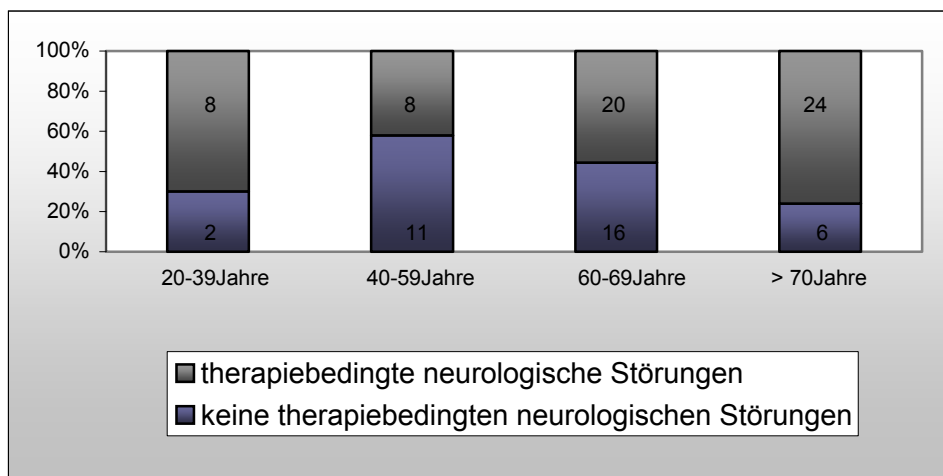


Abb.7 Altersstruktur und Neurotoxizität

Nach dem U-Test nach Mann und Whitney gibt es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Altersverteilung in der Gruppe der Patienten mit therapiebedingten neurologischen Störungen und der Patientengruppe, bei der keine neurologischen Störungen während der Chemotherapie auftraten ( $p=0,077$ ). Lediglich in der Tendenz ließ sich feststellen, dass das Auftreten einer therapiebedingten neurologischen Störung bei den unter 40jährigen und den über 70jährigen am

häufigsten festgestellt wurde (Abb.7). Betrachtet man nur die über 40jährigen Patienten, so zeigt sich mit steigendem Alter eine signifikante Zunahme des Anteils der Patienten, bei denen eine neurologische Funktionsstörung unter Vincristintherapie auftrat ( $p=0,020$ ).

### 3.1.3 Body Mass Index (BMI)

BMI	n	%
Normbereich	44	46,8
>Normbereich	45	47,9
<Normbereich	4	4,3

Die Auswertung in Bezug auf das Vorkommen therapiebedingter neurologischer Störungen ergibt, dass der BMI keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Neurotoxizität ( $p=0,312$ ) hat.

### 3.1.4 Pharmakologische Interaktion

79 Patienten nahmen Pharmaka aufgrund lymphomunabhängiger Erkrankungen ein. Anhand der Deklaration im Arzneimittelverzeichnis „Rote Liste“ konnte eine potenziell neurotoxische Nebenwirkung bei Arzneimitteln von 33 (35%) Patienten festgestellt werden (Tab. 8), darunter zwei Patienten, die zwei dieser Medikamente einnahmen. 47 (50%) Patienten erhielten Medikamente aufgrund lymphomunabhängiger Erkrankungen ohne eine deklarierte potenziell neurotoxische Nebenwirkung.

Wirkstoff	Deklarierte unerwünschte Arzneimittelwirkung	n
Phenytoin	Ataxie, Schwindel, Tremor, Vigilanz bis Bewusstseinsstörung, Polyneuropathie	1
Metoprololsuccinat	Parästhesien und Kältegefühl, Schwindel	8
Phenprocoumon	Kompressionssyndrom des Nervus femoralis (im Rahmen von Blutungen)	1
Simvastatin	Periphere Neuropathie	1
Captopril	Parästhesien, Schwindel	1
Talinolol	Parästhesien und Kältegefühl, Schwindel	3
Enalapril	Periphere Neuropathie	3
Allopurinol	Periphere Neuritis, Schwindel	7
Nisoldipin	Parästhesien, Schwindel	1
Felodipin	Parästhesien, Schwindel	3
Lovastatin	Parästhesien, Schwindel	1
Carbidopa	Parästhesien, Schwindel, Gangstörung	1
Propranolol	Parästhesien, Schwindel	1
Nitrendipin	Parästhesien, Schwindel	1
Gesamt		33

Tab. 8 Verordnete Pharmaka auf Grund lymphomunabhängiger Erkrankungen

### 3.1.5 Leber- und Nierenfunktion

Im untersuchten Patientenkollektiv ergaben sich hinsichtlich der beim Aufnahmestatus ermittelten Laborparameter folgende Ergebnisse (Tab. 9):

Laborparameter	Patientenzahl mit pathologischen Werte im Kollektiv
GGT, ALAT, ASAT, Bili	16
Creatinin	8

Tab. 9 Pathologische Laborparameter im Patientenkollektiv

### 3.1.6 Komorbiditäten

Tab. 10 fasst die internistischen Erkrankungen (außer Diabetes mellitus), mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Neuropathie zusammen und zeigt deren Häufigkeit im Kollektiv. Die meisten Patienten hatten mehrere internistische Vorerkrankungen in der Anamnese. Störungen der Leber- und Nierenfunktion wurden bei den ermittelten Laborparametern aufgelistet.

Vorerkrankung	n	%
Kardiovaskuläre Erkrankung	39	(42%)
Hyperthyreose (latent)	10	(10,6%)
Erkrankungen des Magens	3	(3,2%)
PAVK	2	(2,1%)

Tab. 10 Vorerkrankungen

### 3.1.6.1 Diabetes mellitus

74 (78,7%) Patienten wiesen keine Störung im Kohlenhydratstoffwechsel auf und 20 (21,3%) Patienten waren als Diabetiker einzustufen.

### 3.1.6.2 Alkohol- und Nikotinkonsum

Eine Auswertung der Faktoren Nikotinabusus und Alkoholabusus war bei 93 von 94 Patienten anhand der Krankenunterlagen möglich (Tab. 11).

Anzahl		Nikotin			Gesamt
		Nichtraucher	Raucher	Abstinent	
Alkohol	kein Alkohol	48 (52%)	9 (9,7%)	8 (8,6%)	65 (69,9%)
	Gelegentlich	12 (13%)	5 (5,4%)	3 (3,2%)	20 (22%)
	Abusus	1 (1%)	4 (4,3%)	1 (1%)	6 (6,6%)
	Abstinent			2 (2,2%)	2 (2,2%)
	Gesamt	61 (65,6%)	18 (19,4%)	14 (15,1%)	93 (100%)

Tab. 11 Nikotin- und Alkoholkonsum im Patientenkollektiv

### 3.2 Bewertung der Neurotoxizität

#### 3.2.1 Bewertung der Neurotoxizität entsprechend der CTC-Kriterien des NCI

Tab. 12 gibt das Auftreten (Absolutzahl) einer neurologischen Symptomatik im untersuchten Kollektiv (n=94) während der Chemotherapie entsprechend der Bewertungskriterien [Common Toxicity Criteria (CTC)] des National Cancer Institute (NCI) wieder.

FUNKTION	ANZAHL	
Koordination	10	(10,6%)
Integrative Funktion	1	(1,1%)
Motorik	10	(10,6%)
Sensorik	58	(61,7%)
Krampfanfälle	3	(3,2%)
Obstipation	11	(11,7%)
Schmerz*	18	(19,1%)

\* „Schmerz“ im Zusammenhang mit der Therapie, nicht krankheitsbedingter (Tumor) Schmerz.

Tab. 12 Neurologische Störungen

Nach welchem Zyklus es entsprechend der CTC zu einer Obstipation und Schmerzen kam, zeigt Tab. 13.

Graduierung	Obstipation					Schmerz				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Nach 1.Zyklus	74*	5	1			72	8			
Nach 2.Zyklus	74	5				73	5	1		
Nach 3.Zyklus	76	4				73	6	1		
Nach 4.Zyklus	69	3				73	5	1		

\*Anzahl der Patienten

Tab. 13 Zeitpunkt des Auftretens von Obstipation und Schmerz



### 3.2.2 Beurteilung des Achillessehnenreflexes (ASR) im Verlauf der Chemotherapie

Die Prüfung des ASR zeigt (Abb.8), dass es unter der Behandlung am häufigsten zu einer Abschwächung (Grad 1 nach CTC) des Sehnenreflexes kommt. Eine beträchtliche Einschränkung (Grad 3 nach CTC) trat nur vereinzelt und eine Lähmung (Grad 4 nach CTC) überhaupt nicht auf.

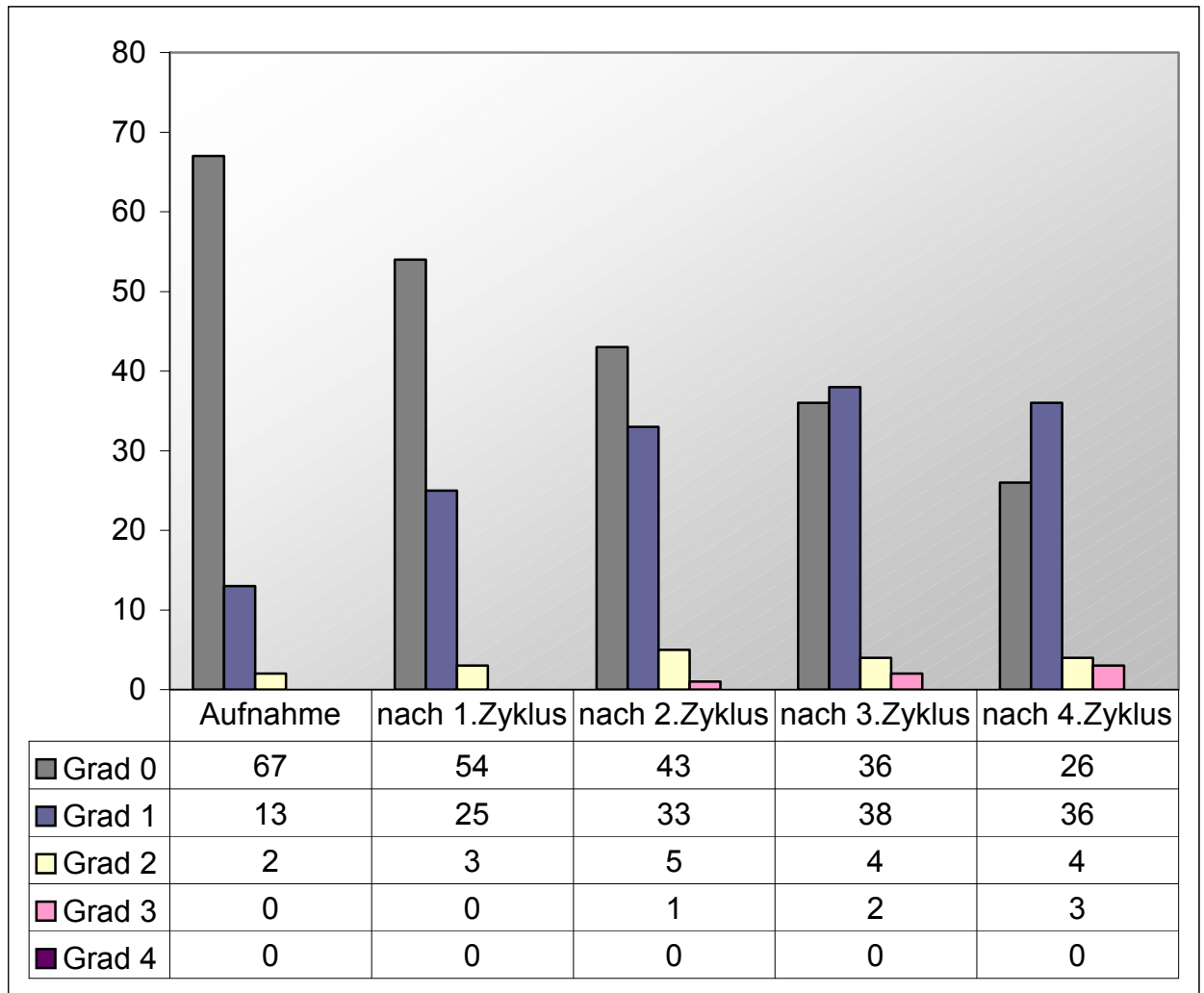


Abb.8 Auslösbarkeit des ASR zum Zeitpunkt der Chemotherapiezyklen im Patientenkollektiv

### 3.2.3 Beurteilung der Vibrationsempfindung im Verlauf der Chemotherapie

Abb.9 und 10 veranschaulichen, dass eine stärkere Abschwächung des Vibrationsempfindens im Bereich der unteren Extremität vorlag. Nur gering war das Vibrationsempfinden an der oberen Extremität während der Chemotherapie gestört.

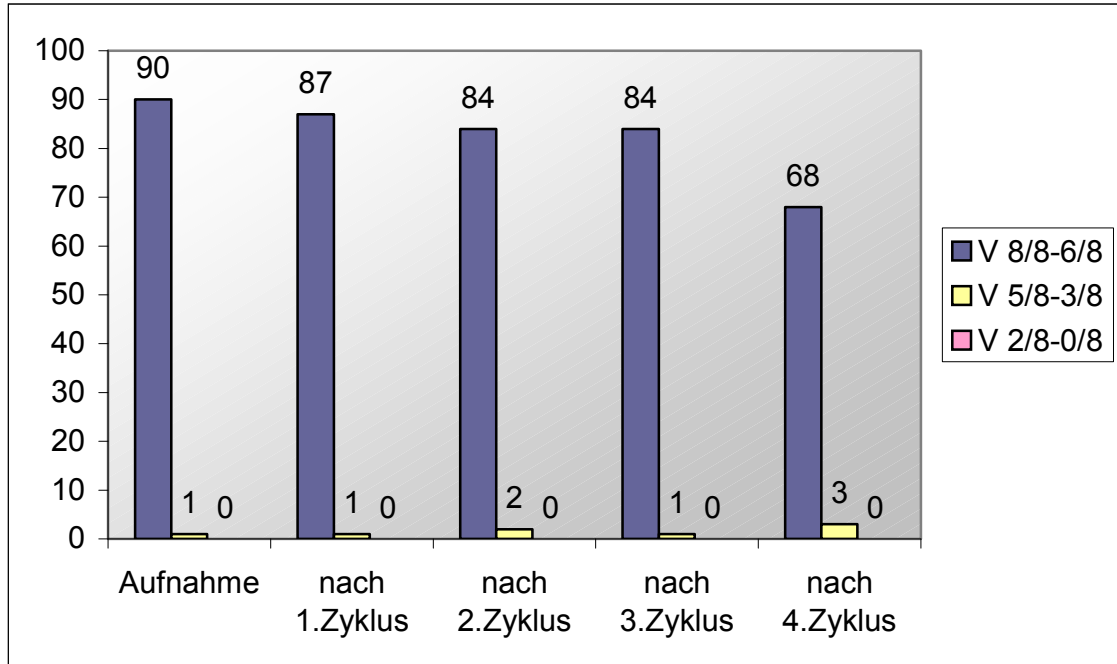


Abb.9 Vibrationsempfinden (V) an der oberen Extremität im Verlauf der Chemotherapiezyklen

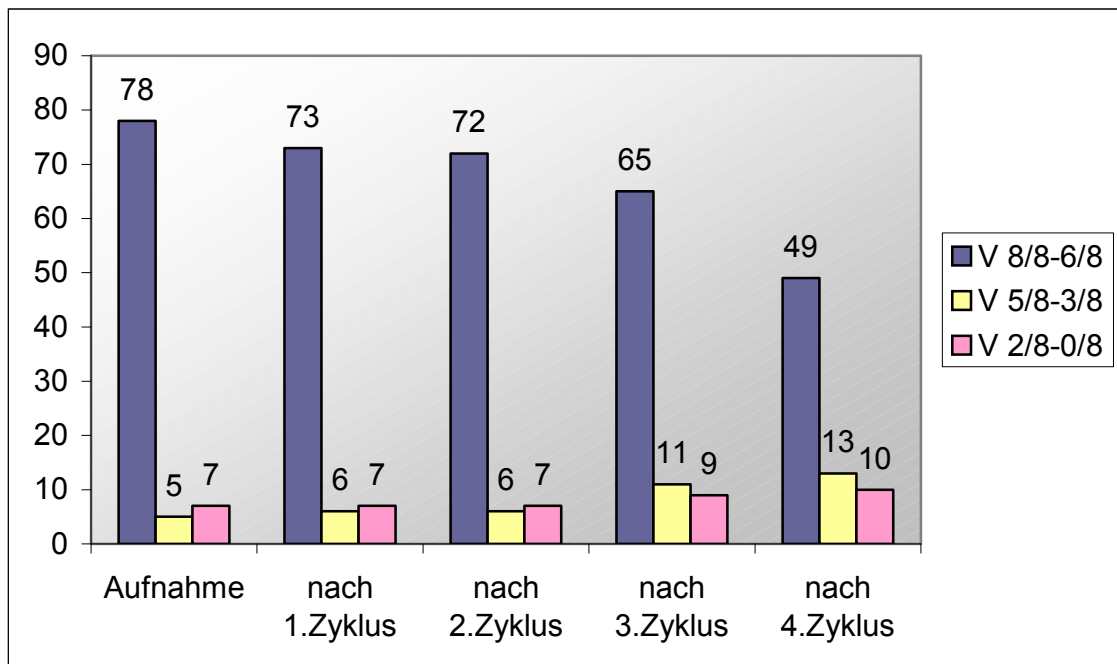
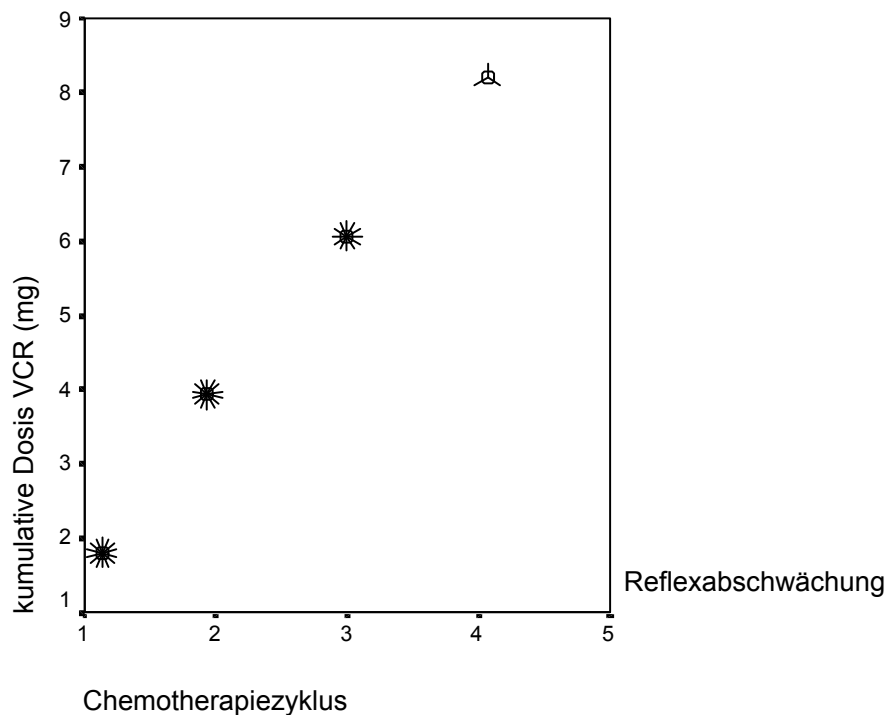


Abb.10 Vibrationsempfinden (V) an der unteren Extremität im Verlauf der Chemotherapiezyklen

### 3.2.4 Zeitpunkt des Auftretens abgeschwächter Sehnenreflexe und des Auftretens sensibler Reizsymptome

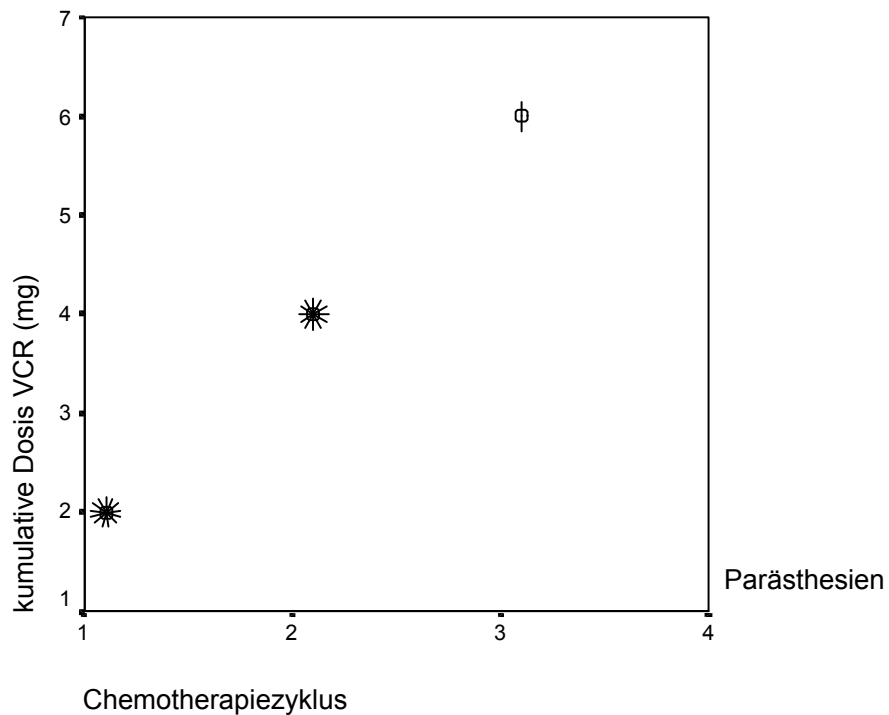
Über den Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens einer Reflexabschwächung gibt Abb.11 Aufschluss. Dabei stellt jeder Strich einen Patienten dar. Mehrere Patienten lassen grafisch das Bild einer „Blume“ entstehen. Dabei kam es vor allem erstmalig nach Zyklus 1-3 zu einer Abschwächung des ASR.



Kumulative Dosis Vincristin	Mittelwert
nach 1. Zyklus 13x2mg	2,0mg
nach 2. Zyklus 11x4mg, 3x2mg	3,6mg
nach 3. Zyklus 11x6mg	6,0mg
nach 4. Zyklus 4x8mg	8,0mg

Abb.11 Abgeschwächte Sehnenreflexe (ASR)

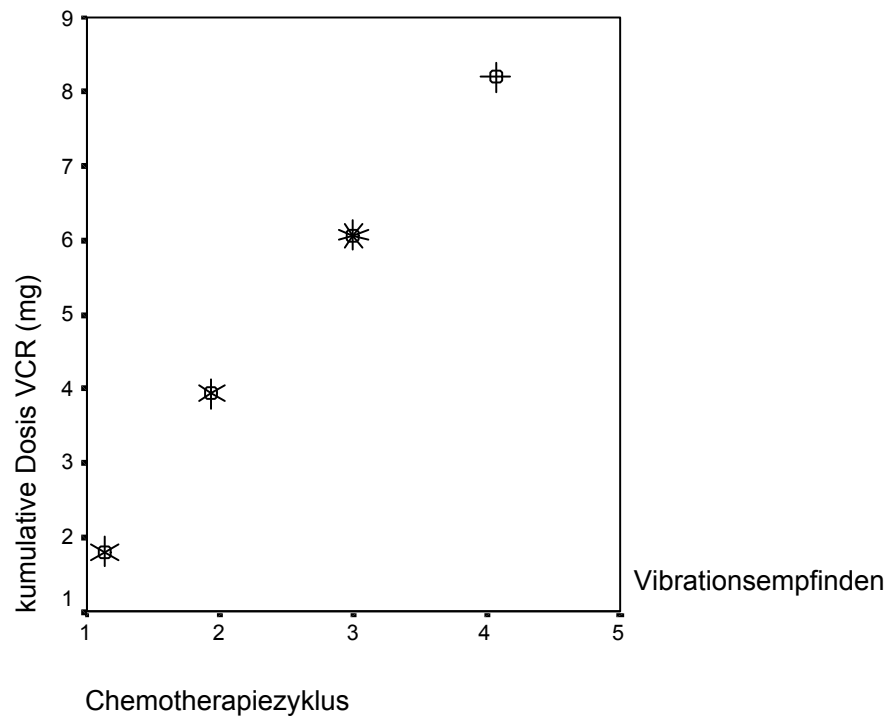
Missempfindungen wurden von den Patienten erstmals im Verlauf den ersten 3 Zyklen geäußert (Abb.12). 19 Patienten berichteten primär über symmetrische Parästhesien an der oberen Extremität, 4 Patienten an der unteren Extremität und 2 Patienten an den oberen und unteren Akren gleichzeitig. Nahezu konkordant dazu wiesen sie Störungen des Berührungsempfindens auf.



kumulative Dosis von Vincristin	Mittelwert
nach 1. Zyklus 13x2mg	2,0mg
nach 2. Zyklus 12x4mg	4,0mg
nach 3. Zyklus 2x6mg	6,0mg

Abb. 12 Auftreten sensorischer Neuropathien

Das Vibrationsempfinden war weniger häufig und später im Verlauf der Chemotherapie gestört (Abb. 13).



Kumulative Dosis Vincristin	Mittelwert
nach 1. Zyklus 6x2mg	2,0mg
nach 2. Zyklus 6x4mg	4,0mg
nach 3. Zyklus 10x6mg	6,0mg
nach 4. Zyklus 4x8mg	8,0mg

Abb. 13 Störung des Vibrationsempfindens

### 3.2.5 Reduzierung, Einstellung, Umstellung der Vincristingabe

Auf Grund therapiebedingter neurologischer Störungen musste

- bei 6 (6,4%) Patienten die Vincristingabe eingestellt werden.
- Bei 5 (5,3%) Patienten wurde eine Dosisreduktion auf 1mg Vincristin,
- bei 9 (9,6%) Patienten eine Umstellung auf Vinblastin vorgenommen.
- 3 (3,1%) Patienten erhielten seit dem 1. Zyklus Vinblastin auf Grund vorbestehender Parästhesien.
- 2 (2,1%) Patienten erhielten seit dem 1. Zyklus nur 1mg Vincristin. Ein 22jähriger Patient hatte eine spastische Paraparese der unteren Extremität und ein 77jähriger Patient wies einen deutlich reduzierten Allgemeinzustand auf, so dass die Vincristindosis auf die Hälfte reduziert wurde.

Tab. 15 gibt einen Überblick darüber, wann eine Umstellung von Vincristin auf Vinblastin erfolgte und welche Änderung im Vibrationsempfinden sich daraus ergab.

Patient	Aufnahme		Nach 1.Zyklus		Nach 2.Zyklus		Nach 3.Zyklus		Nach 4.Zyklus		Nach 5.Zyklus		Nach 6.Zyklus	
	OE	UE	OE	UE	OE	UE	OE	UE	OE	UE	OE	UE	OE	UE
1	7/8	6/8	8/8	0/8	4/8	0/8	6/8	0/8	7/8	0/8	8/8	0/8	8/8	0/8
2	6/8	7/8	8/8	7/8	7/8	7/8	8/8	6/8	8/8	6/8	7/8	6/8	7/8	8/8
3	8/8	8/8	8/8	7/8	8/8	7/8	7/8	7/8	7/8	7/8				
4	8/8	4/8	7/8	5/8	7/8	6/8	8/8	4/8	7/8	6/8				
5	8/8	8/8	8/8	8/8	7/8	8/8	7/8	7/8	8/8	7/8	8/8	6/8	6/8	6/8
6	8/8	8/8	8/8	8/8	7/8	7/8	7/8	5/8	5/8	3/8	4/8	4/8	4/8	4/8
7	7/8	7/8	7/8	7/8	7/8	7/8	7/8	5/8	7/8	4/8	7/8	5/8	7/8	6/8
8	7/8	7/8	7/8	7/8	8/8	7/8	8/8	7/8	6/8	4/8	8/8	6/8	8/8	7/8
9	7/8	6/8	7/8	6/8	8/8	5/8	7/8	5/8	7/8	5/8				

OE: Vibrationsempfinden obere Extremität UE: Vibrationsempfinden untere Extremität

Tab. 15 Umstellung von Vincristin auf Vinblastin

### 3.3 Neurotoxizität und Einflussfaktoren

#### 3.3.1 Pharmakologische Interaktion

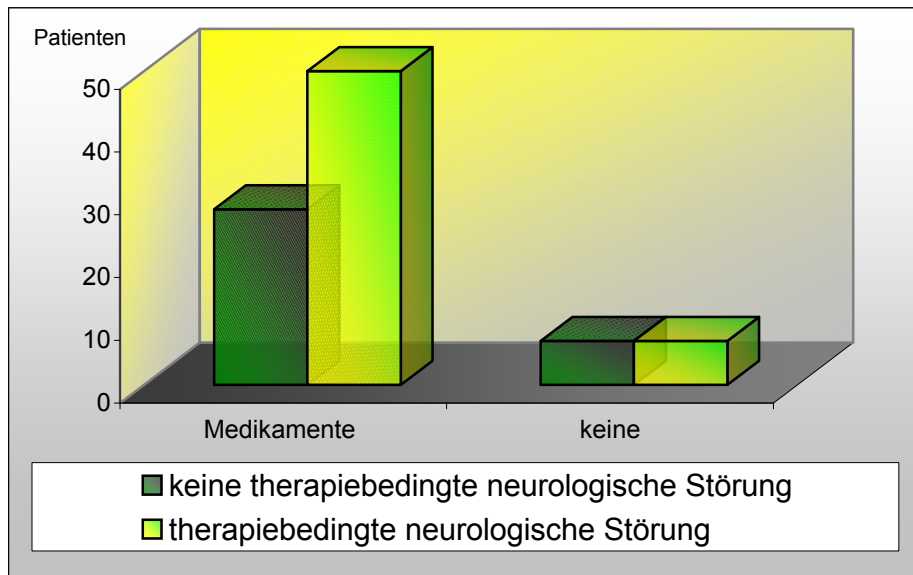


Abb. 15 Neurologische Störungen und Einnahme von Medikamenten auf Grund von Komorbiditäten

Die Signifikanzprüfung ergibt, dass die Einnahme von potenziell neurotoxischen Medikamenten wegen lymphunabhängiger Erkrankungen, nicht mit einer Zunahme der neurologischen Störungen einhergeht ( $p=0,813$ ; Abb. 15).

#### 3.3.2 Leber- und Nierenfunktion

Zwischen dem Auftreten einer neurologischen Störung und den ermittelten Laborparameter stellen sich folgende Zusammenhänge dar (Tab. 16)

Laborparameter	Patienten mit pathologischen Werten	Neurologische Störung	
		Nein	Ja
GGT, BILI, ALAT, ASAT	16	4	12
Creatinin	8	4	4

Tab. 16 Pathologische Laborparameter und das Auftreten neurologischer Störung

Patienten mit pathologischen Leberfunktionswerten entwickelten tendenziell häufiger eine Neuropathie ( $p=0,310$ ) wie sich nach dem Kruskal-Wallis-Test nachweisen lässt.

### 3.3.3 Komorbiditäten

In die Berechnung wurden neben den festgestellten Erkrankungen Hyperthyreose, Lungenerkrankungen, pAVK, kardiovaskulären Erkrankungen und Erkrankungen des Magens, auch Diabetes mellitus und Störungen der Leber- und Nierenfunktion mit einbezogen. Betrachtet man die Komorbiditäten gesamt, so ergab sich kein signifikant häufigeres Auftreten neurologischer Störungen während der Chemotherapie im Vergleich zu Patienten ohne die genannten Vorerkrankungen in der Anamnese ( $p=0,984$ ).

#### Diabetes mellitus

Vergleicht man das Vorhandensein von Diabetes mellitus mit dem Auftreten von neurologischen Störungen, so ergeben sich die in Abb.16 dargestellten Zusammenhänge.

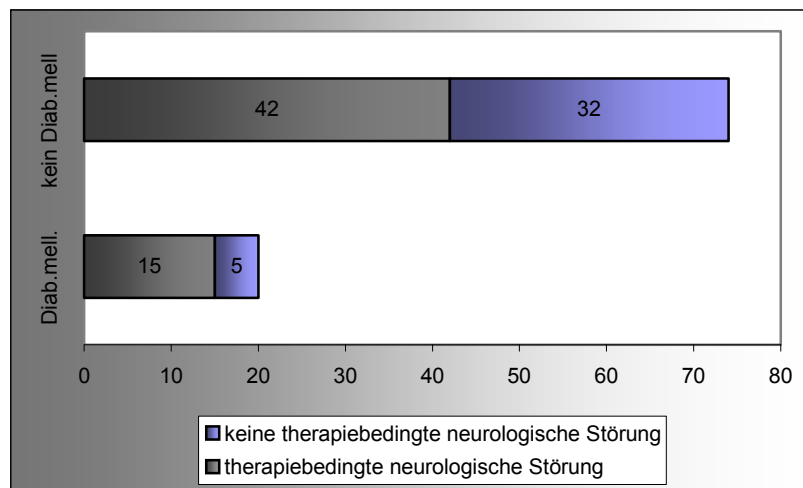


Abb.16 Diab. mell. und das Auftreten einer neurologischen Störung im Rahmen der Chemotherapie

Die an Diabetes erkrankten Patienten hatten tendenziell häufiger eine therapiebedingte neurologische Störung ( $p=0,138$ ).

#### Nikotin- und Alkoholkonsum

Abb.17 stellt den Bezug von Alkoholkonsum und therapiebedingten neurologischen Störungen dar (Balkenbeschriftung zeigt Absolutzahlen). Patienten



die Alkoholkonsumangaben, waren ohne ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten einer therapiebedingten neurologischen Störung ( $p=0,727 - 0,744$ ).

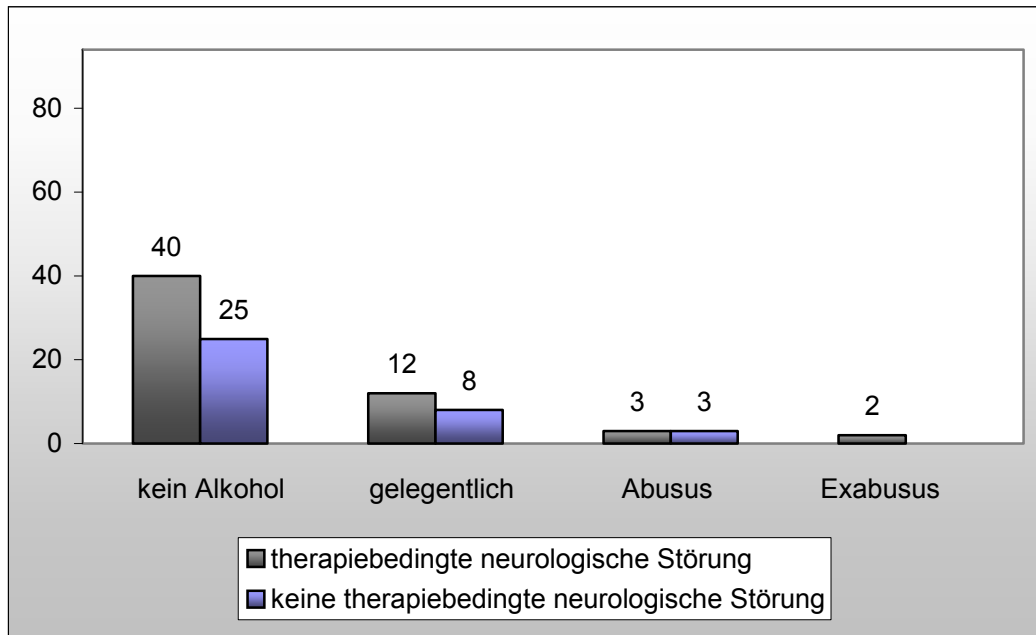


Abb.17 Alkoholkonsum und das Auftreten einer neurologischen Störung während der Chemotherapie

Setzt man wie in Abb.18 das Vorkommen therapiebedingter neurologischer Störungen und den jeweiligen Nikotinkonsum ins Verhältnis, so lässt sich hier kein signifikanter Unterschied nachweisen ( $p=0,817$ ).

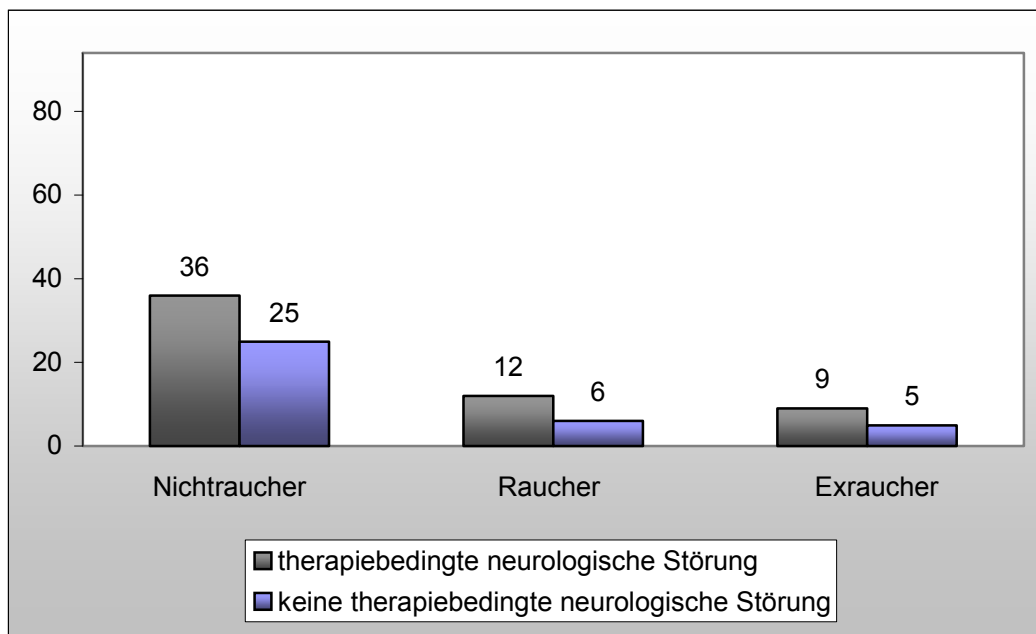


Abb.18 Nikotinkonsum und das Auftreten einer neurologischen Störung während der Chemotherapie

### 3.3.4 Amifostin

#### 3.3.4.1 Amifostingabe und therapiebedingte motorische Neuropathien

Patienten, die kein Amifostin erhielten, zeigten nicht häufiger therapieinduzierte neurologische Störungen (Tab. 17).

Chemotherapie-zyklus	Amifostin erhalten Neuropathie ja	Amifostin nicht erhalten Neuropathie ja
Nach 1.Zyklus	12	1
Nach 2.Zyklus	5	9
Nach 3.Zyklus	6	5
Nach 4.Zyklus	3	1

Tab. 17 Amifostingabe und abgeschwächte Sehnenreflexe

#### 3.3.4.2 Amifostingabe und therapiebedingte sensorische Neuropathien

Auch hier war kein neuroprotektiver Effekt von Amifostin festzustellen (Tab. 18).

Chemotherapie-zyklus	Amifostin erhalten Neuropathie ja	Amifostin nicht erhalten Neuropathie ja
Nach 1.Zyklus	12	1
Nach 2.Zyklus	8	5
Nach 3.Zyklus	1	1

Tab. 18 Prämedikation mit Amifostin und Auftreten von Missempfindungen

### 3.4 Einfluss von Faktoren auf das Auftreten einer vincristininduzierten Neurotoxizität

Im folgenden wird dargestellt welche Faktoren Einfluß auf das Auftreten einer neurologischen Störung haben – *Verfahren der logistischen Regression* - und wie sich dieser Einfluß auswirkt – *Verlaufsanalyse*.

#### 3.4.1 Logistische Regression

Das Verfahren der logistischen Regression wurde angewandt, um die Abhängigkeit der Neurotoxizität von den im Patientenkollektiv in unterschiedlicher Ausprägung vorhanden Einflussfaktoren zu testen. Gibt es z.B. einen Unterschied in der Entwicklung einer neurologischen Störung während der Chemotherapie zwischen der Altersgruppe 20-39 Jahre und der Altersgruppe >70 Jahre. Oder ist das Risiko/ die Wahrscheinlichkeit eine vincristininduzierte neurologische Störung zu entwickeln bei Vorhandensein von Diabetes mellitus größer, als bei Patienten die nicht an Diabetes mellitus erkrankt sind.

Anhand der vorangegangenen univariaten Analysen wurde eine Auswahl der in die Untersuchung eingehenden Einflussfaktoren getroffen (Abb.19):

<i>Einflussfaktoren</i>	<i>Odds ratio</i> <i>OR</i> Bezugsgruppe (Referenzgruppe)	<i>95%Konfidenzintervall</i> <i>(CI)</i>	<i>p-value</i>
→ Alter 20-39	0,1	0,01; 0,975	0,048
→ Alter 40-59	0,17	0,019; 1,517	0,112
→ Alter >70	0,6	0,061; 5,933	0,662
→ Medikamente			0,878
→ Diabetes mellitus			0,318
→ Leberwerte			0,073

Abb. 19 Auszug aus den Ergebnissen der Logistischen Regression

In diesem multivariaten Verfahren lässt sich sagen, dass das Alter der Patienten einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer Neurotoxizität hat. Die 40-59jährigen haben gegenüber der Referenzgruppe - den 20-39jährigen - ein signifikant niedrigeres Risiko eine vincristininduzierte neurologische Störung zu entwickeln. Das Risiko der 60-69jährigen kann in Bezug auf die Referenzkategorie nicht sicher abgeschätzt werden. Es kann sowohl vermindert (95% CI 0,019) aber auch erhöht sein (95% CI 1,5). Gleiches trifft für das Risiko der >70jährigen (95% 0,061; 5,9) in Bezug auf die Referenzgruppe zu. Die beiden letztgenannten Situationen werden durch eine zu geringe Fallzahl und einen zu geringen Unterschied bedingt.

Eine Tendenz das Auftreten einer Neurotoxizität zu beeinflussen, zeigt sich bei den Leberwerten ( $p$  0,073).

### **3.4.2 Verlaufsanalyse**

Um die Frage zu klären, wie sich die unterschiedlichen Faktoren auf die Neurotoxizität auswirken, ist die Verlaufsanalyse notwendig. Hierbei wird die Neurotoxizität über die Zeitpunkte der Chemotherapiezyklen gemessen, in deren Ergebnis die Kurvenverläufe der Einflussfaktoren miteinander verglichen werden. Beispiel: Ergibt sich beim globalen Test ein signifikanter Unterschied, dann wende ich paarweise Tests an, die Bonferoni Holm adjustiert werden müssen, um zu wissen, welche Altersgruppen sich hinsichtlich des Verlaufs der Neurotoxizität unterscheiden.

Die Altersgruppe der 20-39jährigen ( $p=0,0027$ ) und der >70jährigen ( $p=0,0044$ ) zeigen signifikant mehr neurologische Störungen als die der 40-59jährigen. Zwischen der Altersgruppe der 20-39jährigen und der >70jährigen gibt es keinen signifikanten Unterschied. In Bezug auf die Altersgruppe der 60-69jährigen wurde keine Signifikanz festgestellt.