

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV - Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. Carsten Müller-Tidow)

und

dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik  
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. rer. nat. Johannes Haerting)

## **Systematischer Review zur Prävention und Therapie der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor rerum medicarum (Dr. rer. medic.) für das Fachgebiet  
Gesundheits- und Pflegewissenschaften

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Camilla Leithold (geb. Diemar)  
geboren am 16.10.1988 in Erfurt

Betreuerin/Betreuer: Prof. Dr. med. Karin Jordan  
Prof. Dr. rer. nat. Johannes Haerting

Gutachter: Prof. Dr. med. Karin Jordan  
Prof. Dr. med. Patrick Michl  
PD Dr. med. Ulrich Schuler, Dresden

07.07.2015

03.05.2016

## Referat

Die Diarrhoe ist eine häufige Nebenwirkung der Tumorthherapie, die die Lebensqualität von Krebspatienten beeinträchtigt und zu einer erhöhten Mortalität und Morbidität beiträgt. In der vorliegenden Dissertationsschrift, die im Rahmen der Erarbeitung der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ entstand, wurden die Ergebnisse randomisiert kontrollierter Studien zur Prävention und Therapie der Chemo- und Radiotherapie-induzierten Diarrhoe in Metaanalysen zusammengefasst und bewertet. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in vier elektronischen Datenbanken sowie eine umfangreiche Handsuche durchgeführt, die alle randomisiert kontrollierten Studien identifizieren sollte, die bislang in deutscher und englischer Sprache veröffentlicht wurden. Letztendlich konnten 52 Studien in die Auswertung aufgenommen werden. Zur Prävention der Diarrhoe nach Chemo- oder Radiotherapie gibt es keine Substanz, deren präventive Gabe uneingeschränkt empfohlen werden kann, da ein geeignetes Medikament bei hoher Wirksamkeit über ein geringes Nebenwirkungsprofil verfügen muss. Lediglich der Einsatz von Pro- bzw. Synbiotika kann bei immunkompetenten Patienten im Rahmen eines ganzheitlichen Therapiekonzeptes erwogen werden. Zur Therapie der Chemo- und Radiotherapie-induzierten Diarrhoe kommen derzeit vorwiegend Loperamid und Octreotid zum Einsatz. Loperamid wird hierbei als erste Therapieoption bei Diarrhoen der Schweregrade 1-2 eingesetzt, während Octreotid bei schweren Verlaufsformen oder einer therapierefraktären Diarrhoe indiziert ist. Dieses Vorgehen ist konform mit den derzeit zur Verfügung stehenden Studiendaten zur Therapie der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe und wird in der Praxis allgemein anerkannt und umgesetzt. Derzeit besteht jedoch weiterhin ein großer Forschungsbedarf, um ein geeignetes Medikament zu identifizieren, das hinsichtlich seines Nebenwirkungsprofils und seiner Wirksamkeit zur Prävention der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe eingesetzt werden kann.

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Pathophysiologie und Inzidenz der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe.....	3
1.1.1 Chemotherapie-induzierte Diarrhoe (CID) .....	3
1.1.2 Targeted-Therapie-induzierte Diarrhoe.....	4
1.1.3 Radiotherapie-induzierte Diarrhoe (RID).....	5
<b>2 Zielstellung .....</b>	<b>7</b>
<b>3 Methoden.....</b>	<b>8</b>
3.1 Einschlusskriterien .....	10
3.2 Ausschlusskriterien .....	11
3.3 Literaturrecherche .....	11
3.3.1 Elektronische Literaturrecherche .....	11
3.3.2 Suche nach weiteren publizierten Studien.....	11
3.3.3 Identifizierung relevanter Studien.....	11
3.4 Informationsbewertung .....	12
3.4.1 Datenextraktion und Studienanalyse .....	12
3.5 Informationssynthese und -analyse.....	13
3.5.1 Metaanalyse.....	13
3.5.2 Umgang mit fehlenden Daten.....	14
3.5.3 Untersuchungen zur statistischen Heterogenität.....	15
<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>16</b>
4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche.....	16
4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	16
4.1.2 Ausgeschlossene Studien.....	19

4.2	Darstellung der Ergebnisse.....	20
4.2.1	Prävention der Chemotherapie-induzierten Diarrhoe .....	20
4.2.2	Therapie der Chemotherapie-induzierten Diarrhoe.....	35
4.2.3	Prävention der Radiotherapie-induzierten Diarrhoe.....	37
4.2.4	Therapie der Radiotherapie-induzierten Diarrhoe .....	45
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>47</b>
5.1	Diskussion der Methodik.....	47
5.2	Diskussion der Ergebnisse .....	48
5.2.1	Chemotherapie-induzierte Diarrhoe.....	48
5.2.2	Radiotherapie-induzierte Diarrhoe.....	55
5.3	Schlussfolgerung und Ausblick .....	59
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>61</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>63</b>
<b>8</b>	<b>Thesen.....</b>	<b>74</b>
	<b>Anlagen .....</b>	<b>76</b>
Anlage 1	Suchstrategien.....	76
Anlage 2	Evidenztabellen zur Prävention der CID .....	79
Anlage 3	Evidenztabellen zur Therapie der CID .....	107
Anlage 4	Evidenztabellen zur Prävention der RID .....	112
Anlage 5	Evidenztabellen zur Therapie der RID .....	131
Anlage 6	Evidenzbewertung nach Oxford .....	133
Anlage 7	Evidenzbewertung nach SIGN .....	135
Anlage 8	Algorithmus zu Assessment und Management der CID .....	136
	Lebenslauf	
	Selbstständigkeitserklärung	
	Erklärung über frühere Promotionsversuche	
	Danksagung	

**Abkürzungsverzeichnis**

5-ASA	5-Aminosalicylsäure
5-FU	5-Fluorouracil
Abb.	Abbildung
AG	Arbeitsgemeinschaft
AGI004	Mecamylamin
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ARE	Acute radiation enteritis
ASORS	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
CA	Karzinom
CapelRI	Capecitabin und Irinotecan
CASAD	Calciumaluminosilikat
CEBM	Centre of Evidence-Based Medicine
CENTRAL	Cochrane Centre Register of Controlled Trials
CFU	Colony forming units
CID	Chemotherapie-induzierte Diarrhoe
CML	Chronische myeloische Leukämie
CTX	Chemotherapie
d	Tag
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DHGO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
f	female (weiblich)
FLOX	Folinsäure (Leucovorin), Oxaliplatin und Bolus Fluorouracil
FOLFIRI	Folinsäure (Leucovorin), Fluorouracil und Irinotecan
FOLFOXIRI	Oxaliplatin, Irinotecan, Fluorouracil und Folinsäure (Leucovorin)
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation Working Group
IFL	Irinotecan, Bolus-5-Fluorouracil und Folinsäure
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
KGf-2	Keratinozyten-Wachstumsfaktor-2

KI	Konfidenzintervall
LAR	Long-acting-release
m	male (männlich)
MD	Mittlere Differenz
Medline	<u>MEDLARS online</u> (“Medical Literature Analysis and Retrieval System”)
mIFL	Irinotecan mit Bolus Fluorouracil
N	Fallzahl
NaHCO <sub>3</sub>	Natriumhydrogencarbonat
NCI-CTCAE	National Cancer Institute’s Common Toxicity Criteria for Grading Adverse Events
n.s.	nicht signifikant
OR	Odds Ratio
p.o.	per os
PRISMA	Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisiert kontrollierte Studie)
RID	Radiotherapie-induzierte Diarrhoe
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RTX	Radiochemotherapie
s.c.	subkutan
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SN38	7-ethyl-10-Hydroxycamptothecin
SN38G	7-ethyl-10-Hydroxycamptothecin-Glucuronid
t.d.s.	ter die sumendum (dreimal täglich einzunehmen)
TGF-β2	Transforming-Growth-Factor-β2
TJ-14	Kampo medicine Hangeshashin-to (Chinesische Kräutermedizin)
UGT1A1	Uridinphosphatglucuronyltransferase-1A1
w	weiblich
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

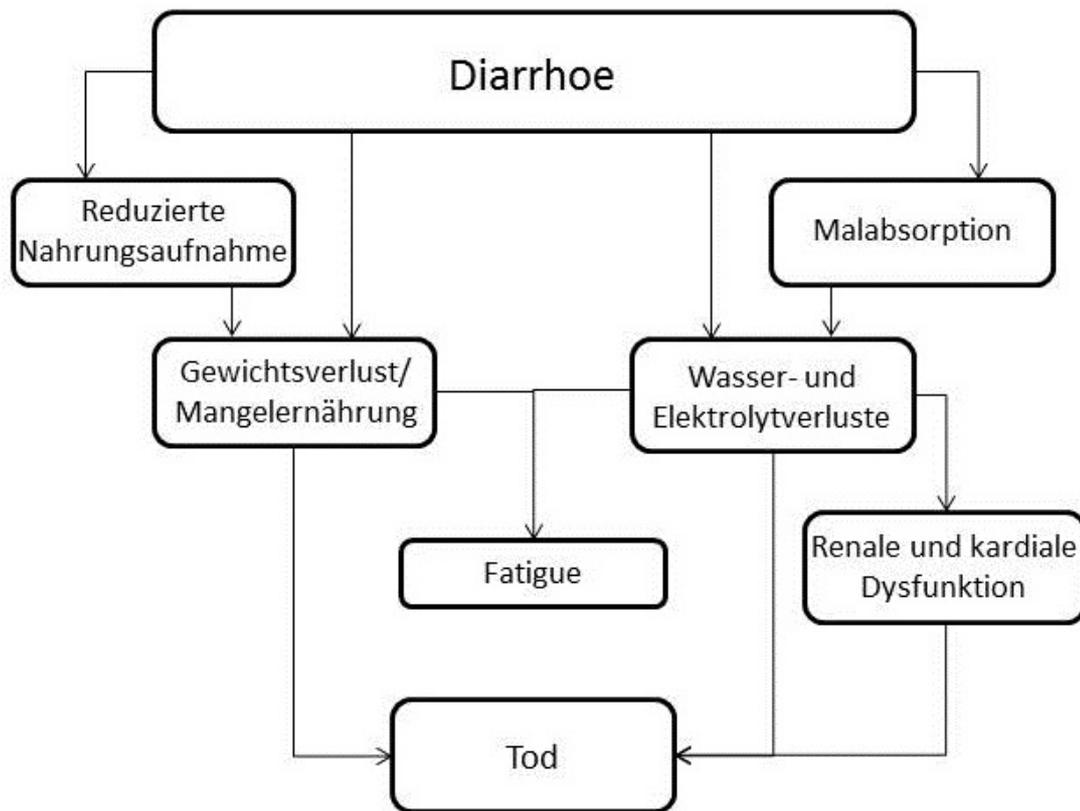
## 1 Einleitung

Die Diarrhoe ist eine häufige Nebenwirkung der Tumorthherapie und kann sowohl durch Gabe von klassischen Zytostatika und zielgerichteten Substanzen als auch durch die Bestrahlung z. B. abdominopelviner Karzinome hervorgerufen werden. Insbesondere Patienten mit kolorektalem Karzinom unter Chemotherapie bzw. simultaner Radiochemotherapie entwickeln während der Therapie eine Diarrhoe, die bei 50 % der Patienten schwere und lebensbedrohliche Verläufe nehmen kann (Grad 3-4) [1]. Unbehandelt zieht sie in ihrer Folge Flüssigkeits- und Elektrolytverluste, Dehydratation und Mangelernährung nach sich, die zur erhöhten Morbidität und Mortalität von Krebspatienten beitragen können (Abb. 1, modifiziert nach [2]). Nach einer Metaanalyse von Vandyk 2012 litten im Mittel 9 % (3-60 %) der Tumorpatienten, die sich in einer Notaufnahme vorstellten, unter Diarrhoe, 10 % unter Dehydratation und 8 % unter Elektrolytimbalancen [3]. Die Notwendigkeit zur stationären Aufnahme der Patienten steigert die Gesamtkosten der Behandlung [4] und zieht Therapieverzögerungen und -unterbrechungen nach sich, die den Erfolg der Tumorthherapie beeinträchtigen können. Die Patienten klagen über Fatigue und eine reduzierte Lebensqualität, die sich nicht zuletzt negativ auf ihre Bereitschaft zur Durchführung der weiteren Therapie auswirkt [5]. Der Schweregrad der Diarrhoe wird nach den Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institutes (NCI) beurteilt (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Einteilung des Schweregrades der Diarrhoe nach NCI-CTCAE (Version 4.03)**

<b>Grad 0</b>	<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>	<b>Grad 5</b>
<b>Keine Diarrhoe</b>	<b>Mild</b>	<b>Mäßig</b>	<b>Schwer</b>	<b>Lebensbedrohlich</b>	<b>Tod</b>
	< 4 Stühle/d über Baseline	4-6 Stühle/d über Baseline	≥ 7 Stühle/d über Baseline		

In klinischen Studien wird häufig nur die Inzidenz von Grad 3-4 Diarrhoen berichtet. Somit wird jedoch über das eigentliche Ausmaß des Auftretens der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe und damit einhergehende Beeinträchtigungen hinweggetäuscht, da auch „moderate Diarrhoen“ eine enorme Belastung für den Patienten darstellen [6, 7].



**Abbildung 1: Symptome der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe**

Während Strategien zum klinischen Assessment und Management der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe weithin bekannt und erprobt sind [8], mangelt es an wirksamen Methoden zur Prävention schwerer Diarrhoen. Vor dem Hintergrund dieser Problematik wurde der Themenkomplex der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe zur Bearbeitung in die S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ aufgenommen, die im Zeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2015 an der Universitätsklinik Halle, Klinik für Innere Medizin IV von Prof. Dr. med. Karin Jordan und Dr. med. Franziska Jahn koordiniert wurde. Medizinische Leitlinien sollen die Entscheidungen von Ärzten im klinischen Alltag mit Hilfe wissenschaftlich fundierter Empfehlungen unterstützen. Die S3-Leitlinie ist bezüglich ihrer methodischen Qualität am höchsten einzustufen, da sich die vorliegende Evidenz auf eine systematische Literaturrecherche und eine ausführliche Auswertung vorhandener Daten stützt. Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit ist im Rahmen der S3-Leitlinie entstanden und ermöglicht einen Überblick über bislang veröffentlichte Primärstudien zur Prävention und Therapie der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe.

## 1.1 Pathophysiologie und Inzidenz der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe

### 1.1.1 Chemotherapie-induzierte Diarrhoe (CID)

Die Pathophysiologie der CID ist nicht vollständig bekannt [9]. Sowohl strukturelle Änderungen der Darmmucosa als auch funktionale Einschränkungen der Darmtätigkeit wurden beschrieben. Die Schädigung des Darms, im klinischen Erscheinungsbild der gastrointestinalen Mucositis, ist gekennzeichnet durch eine inflammatorische Ulzeration und Atrophie des Epithels mit Gefäßschädigungen. Des Weiteren wurden eine erhöhte Darmmotilität, Veränderungen der natürlichen Darmflora, eine verminderte Immunfunktion und ein veränderter Metabolismus von Bilirubin, Muzinen, Pankreasenzymen, Fettsäuren, Gallensäuren, Cholesterol und Steroid-Hormonen beschrieben [10]. Die Inzidenz der Diarrhoe als Nebenwirkung der Chemotherapie ist abhängig von der Art und Dosierung des verabreichten Zytostatikums und kann sich bei der Gabe von Kombinationspräparaten potenzieren [11, 12]. Tabelle 2 gibt einen beispielhaften Überblick der Inzidenz der Diarrhoe Grad 3-4 ausgewählter Zytostatika (erarbeitet für die S3-Leitlinie).

Die Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade bei 5-Fluorouracil-haltigen Therapieregimen, Irinotecan-Monotherapie und der Kombinationstherapie von 5-Fluorouracil (5-FU) und Irinotecan beträgt 50-80 % [13]. Die Schwere der 5-FU-induzierten Diarrhoe ist bei Bolusgabe von 5-FU im Vergleich zur kontinuierlichen Infusion ebenfalls erhöht [14]. Der zugrunde liegende Pathomechanismus konnte noch nicht abschließend geklärt werden [15]. Das geschwindigkeitsbestimmende Enzym beim Abbau des 5-FU ist die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD). Ein Polymorphismus im DPD-Gen wurde im Zusammenhang mit einer erhöhten 5-FU Toxizität beschrieben. Zwar ist ein kompletter DPD-Mangel selten, jedoch wird vermutet, dass eine partielle Defizienz bei etwa 3-5 % aller Krebspatienten vorliegt [15].

Bei der Irinotecan-induzierten Diarrhoe unterscheidet man je nach Zeitpunkt des Auftretens zwei Formen: Die „frühe Diarrhoe“, die als cholinerges Syndrom innerhalb von 24 Stunden nach der Applikation von Irinotecan auftritt [16, 17] und die „späte Diarrhoe“, die 24 Stunden oder später nach der Irinotecan-Infusion einsetzt. Diese Form der Diarrhoe wird durch eine direkte Schädigung der Darmmukosa durch den toxischen Irinotecan-Metaboliten 7-ethyl-10-Hydroxycamptothecin (SN-38) hervorgerufen [18]. SN-38 induziert die Apoptose des Darmepithels, resultierend in einer verminderten Integrität der Mukosa und einer Malabsorption von Wasser und Elektrolyten [19]. SN-38 wird im Darmlumen durch die hepatische Uridindiphosphatglucuronyltransferase-1A1 (UGT1A1) zu dem nicht toxischen SN38-Glukuronid

(SN38G) metabolisiert. Durch Mutationen im Bereich des Promoters des UGT1A1-Gens oder Homozygotie des UGT1A1\*28 Allels (Gilbert-Syndrom) kann die Expression der UGT1A1 vermindert werden, was zur Entstehung schwerer Irinotecan-Toxizitäten führt [20].

**Tabelle 2: Inzidenz der Diarrhoe ausgewählter Chemotherapieregime**

Therapeutikum/ Therapieregime	Inzidenz Grad 3-4 Diarrhoe (%)	Quelle
Irinotecan	6 %	[21]
Irinotecan mit Fluorouracil oder Folinsäure	15 %	
Docetaxel	5 %	[22]
Docetaxel mit Capecitabin	14 %	
Bolus Fluorouracil mit Folinsäure	16 %	[23]
Infusionales Fluorouracil	5 %	
FOLFOXIRI	20 %	[24]
FOLFIRI	12 %	
FOLFIRI	14 %	[25]
mIFL	19 %	
CapelRI	47 %	[26]
FOLFIRI	11 %	
FLOX	10 %	[27]
FOLFOXIRI	Oxaliplatin, Irinotecan, Fluorouracil und Folinsäure (Leucovorin)	
FOLFIRI	Folinsäure (Leucovorin), Fluorouracil und Irinotecan	
mIFL	Irinotecan mit Bolus Fluorouracil	
CapelRI	Capecitabin und Irinotecan	
FLOX	Folinsäure (Leucovorin), Oxaliplatin und Bolus Fluorouracil	

### 1.1.2 Targeted-Therapie-induzierte Diarrhoe

Im Rahmen der medikamentösen Krebstherapie werden sogenannte zielgerichtete Substanzen (Target-Therapeutika) angewendet, die sich gegen bestimmte Zellstrukturen des Tumors richten und eine gezielte Schädigung hervorrufen. Beispielweise werden monoklonale Antikörper gegen Rezeptoren von Wachstumsfaktoren und gegen spezifische Oberflächenmoleküle des Tumors eingesetzt. Zur Hemmung der Signalübertragung im Zellkern kommen small molecules im Zellinneren als Hemmer der Tyrosinkinasen oder der m-TOR-Kinasen zum Einsatz. Obwohl die Substanzen nur darauf ausgelegt sind an Tumorzellen zu wirken, werden dennoch auch gesunde Zellen angegriffen, was zu einer Reihe von Nebenwirkungen in verschiedenen Organ-systemen und insbesondere auch zur Diarrhoe führt [28]. Die Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade und der Schweregrade 3-4 ist bei den Target-Therapien im Allgemeinen signifi-

kant höher als bei konventionellen Therapieregimen mit Zytostatika [29]. In Tabelle 3 sind einige Target-Therapeutika aufgeführt, die bei mindestens 5 % der Studienpatienten eine Diarrhoe Grad 3-4 induziert haben (erarbeitet für die S3-Leitlinie).

**Tabelle 3: Inzidenz der Diarrhoe Grad 3-4 >5 % bei zielgerichteten Substanzen (Beispiele)**

Therapeutikum/ Therapieregime	Inzidenz Grad 3-4 Diarrhoe (%)	Quelle
Afatinib	14,4 %	[30]
Axitinib	11 %	[31]
Bevacizumab	2-6,7 %	[32, 33]
Bortezomib	8 %	[34]
Bosutinib	12 %	[35]
Cabozantinib	12 %	[36, 37]
Ceritinib	7 %	[38]
Cetuximab (mit FOLFIRI)	16 %	[26]
Cetuximab (mit FLOX)	17 %	[27]
Ibrutinib	6 %	[39]
Idelalisib	14 %	[40, 41]
Ipilimumab	5 %	[42, 43]
Lapatinib	9,7 %	[44]
Regorafenib	5-8 %	[45]
Sorafenib	2-7,8 %	[46, 47]
Sunitinib	5-7,8 %	[48, 49]
Vandetanib	10 %	[50, 51]
Ziv-aflibercept	19,3 %	[52]

FOLFIRI Folinsäure (Leucovorin), Fluorouracil und Irinotecan

FLOX Folinsäure (Leucovorin), Oxaliplatin und Bolus Fluorouracil

### 1.1.3 Radiotherapie-induzierte Diarrhoe (RID)

Die Radiotherapie des Abdomens oder des Beckens verursacht bei etwa 50 % der Patienten eine akute Enteritis mit Krämpfen und Diarrhoe. Bei begleitender Chemotherapie ist die Inzidenz und Schwere der Diarrhoe nochmals erhöht [53]. Das Ausmaß der Enterozytenatrophie und der Zellnekrose ist dabei u. a. abhängig von der verabreichten Strahlendosis und der Lage des bestrahlten Darmabschnittes [54]. Die vorübergehende Schädigung des gesunden Gewe-

bes ist dabei unvermeidlich. Die akute und chronische Verletzung des Gastrointestinaltrakts ist als wesentlicher, dosislimitierender Faktor anzusehen [55] und insbesondere die chronischen gastrointestinalen Beschwerden nach Abschluss der Bestrahlung beeinflussen die Lebensqualität der Tumorpatienten [56].

## 2 Zielstellung

Ziel der vorliegenden Dissertationsschrift ist es, eine systematische Analyse aller randomisierten Studien zu geben, die zur Prävention und Therapie der Chemo- und Radiotherapie-induzierten Diarrhoe in englischer und deutscher Sprache veröffentlicht wurden. Die Darstellung und Bewertung der vorhandenen Evidenz dient als wesentliche Grundlage für konkrete Empfehlungen, die im Rahmen der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ entstehen. Hierfür wurden die folgenden Schlüsselfragen, die zuvor im Kick-off Meeting durch 50 Mandatsträger und Experten konsentiert wurden, de novo gesucht und beantwortet:

4. Was ist hinsichtlich des kompletten Ansprechens die optimale Behandlungsstrategie zur *Prävention* der Chemotherapie-induzierten Diarrhoe?
4. Was ist hinsichtlich des kompletten Ansprechens die optimale Behandlungsstrategie zur *Therapie* der Chemotherapie-induzierten Diarrhoe?
4. Was ist hinsichtlich des kompletten Ansprechens die optimale Behandlungsstrategie zur *Prävention* der Radiotherapie-induzierten Diarrhoe?
4. Was ist hinsichtlich des kompletten Ansprechens die optimale Behandlungsstrategie zur *Therapie* der Radiotherapie-induzierten Diarrhoe?

### 3 Methoden

Diese Übersichtsarbeit entstand im Rahmen der Erarbeitung der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“, die im Zeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2015 an der Universitätsklinik Halle, Klinik für Innere Medizin IV von Prof. Dr. med. Karin Jordan und Dr. med. Franziska Jahn koordiniert wird. Bei der Erstellung dieser internationalen Querschnittsleitlinie waren Vertreter aller relevanten Fachgesellschaften und Arbeitsgruppen beteiligt (Tabelle 4). Das Projekt wurde im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie [57] und unter dem Mandat der Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) sowie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO) realisiert. Bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit wurden die Kriterien zur Erstellung systematischer Übersichtsarbeiten von Shea et al. und Moher et al. berücksichtigt [58, 59].

**Tabelle 4: Beteiligte Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften, Organisationen und Verbände**

---

#### Fachgesellschaften

---

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)  
 Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)  
 Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)  
 Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)  
 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)  
 Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)  
 Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)  
 Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)  
 Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)  
 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)  
 Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)  
 Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V.  
 Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. (DGO)  
 Deutsche Osteonkologische Gesellschaft (DOG)  
 Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)  
 Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V. (DGOOC)  
 Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)

---

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)  
Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)  
Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.  
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie e.V. (DGNC)  
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)  
Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)  
Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie (DGOP)  
Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (OeGHO)  
Schweizerische Gesellschaft für Onkologie (SGMO)

---

**Arbeitsgemeinschaften/ Verbände/Organisationen**

---

Haus der Krebselbsthilfe  
Bundesverband niedergelassener Hämatologen und Onkologen (BNHO)  
Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)  
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie (PRIO)  
AG Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS)  
Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)  
Zentralverband der Physiotherapeuten / Krankengymnasten  
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)  
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)  
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin (APM)  
AG Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgische Onkologie (AHMO)  
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)  
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO)  
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie-Viszeralchirurgie (CAO-V)  
Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft (NOA)  
Arbeitsgemeinschaft für onkologische Pharmazie (OPH)  
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)  
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)  
Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)  
Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft (POA)  
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNebM)

---

### 3.1 Einschlusskriterien

#### *Studientypen*

Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit oder ohne Verblindung und systematische Übersichtsarbeiten, die Medikamente oder sonstige Anwendungen zur Prävention oder Therapie der Tumorthapie-induzierten Diarrhoe untersuchen. Die präventive bzw. therapeutische Maßnahme wird mit der Gabe eines Placebos, anderen Behandlungen oder keiner Behandlung verglichen. Die Suche beschränkte sich auf Volltextartikel von Humanstudien in englischer oder deutscher Sprache.

#### *Studienteilnehmer*

Eingeschlossen wurden Studien mit Studienteilnehmern, die als erwachsene Patienten  $\geq 18$  Jahre alt waren mit malignen Tumorerkrankungen, unabhängig von Tumorentität und Krankheitsstadium und die eine Chemo- und/oder Radiotherapie erhielten.

#### *Interventionen*

Interventionen waren supportive Maßnahmen zur Prävention oder Therapie der Tumorthapie-induzierten Diarrhoe.

#### *Outcomes*

Die im Folgenden aufgelisteten Studienendpunkte sind eine Darstellung aller in den ausgewerteten Studien erfassten Endpunkte.

#### *Primäre Outcomes*

- Prävention:
  - Inzidenz der Diarrhoe
  - Schweregrad der Diarrhoe (NCI- oder WHO-Grading)
- Therapie:
  - Therapieansprechen

#### *Sekundäre Outcomes*

- Prävention:
  - Dauer der Diarrhoe
  - Stuhlkonsistenz
  - Stuhlfrequenz
  - Verwendung von Antidiarrhoika
  - Inzidenz rektaler Blutungen, abdomineller Krämpfe, Tenesmen, Obstipation
  - Quality of Life (QoL)
  - Therapieunterbrechung infolge der Diarrhoe
- Therapie:
  - Dauer der Diarrhoe
  - Stuhlfrequenz
  - Therapieunterbrechung infolge der Diarrhoe

## 3.2 Ausschlusskriterien

Alle nicht-randomisierten Therapiestudien, Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien und Beobachtungsstudien wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden Tierstudien und Studien mit pädiatrischen Patienten nicht einbezogen.

## 3.3 Literaturrecherche

### 3.3.1 Elektronische Literaturrecherche

Für die systematische Suche wurden Schlagworte und Begriffe zu Krankheitsbild, Prävention, Therapie und Studientyp erfasst und für die Erstellung einer Suchstrategie verwendet. Die Suchstrategien wurden von Medizinerinnen (Frau Prof. Dr. med. Karin Jordan, Frau Dr. med. Franziska Jahn), einer Methodikerin (Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt) und der Doktorandin gemeinsam erarbeitet und sind im Anhang detailliert dargestellt (Anlage 1). Die folgenden elektronischen Datenbanken wurden hierbei durchsucht:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) der Cochrane Library bis 11/2013 (durchsucht am 18.11.2013, Frau Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt)
- Cochrane Database of Systematic Reviews bis 11/2013 (durchsucht am 02.12.2013 von der Doktorandin Camilla Leithold)
- MEDLINE über PubMed bis 06/2015 (durchsucht am 02.12.2013, danach wöchentliche Update-Suche von der Doktorandin Camilla Leithold)
- MEDLINE über Ovid bis 11/2013 (durchsucht am 18.11.2013 von Frau Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt)

### 3.3.2 Suche nach weiteren publizierten Studien

Zur Ergänzung der elektronischen Suche wurden die Referenzlisten eingeschlossener Studien und relevanter Übersichtsarbeiten auf bisher übersehene Arbeiten kontrolliert. Des Weiteren wurden die Veröffentlichungen der Jahre 2010-2014 folgender Journals durchsucht: *The Lancet Oncology*, *Journal of the National Cancer Institute*, *Annals of Oncology*, *Journal of Clinical Oncology* und *Supportive Care in Cancer*.

### 3.3.3 Identifizierung relevanter Studien

In einem ersten Schritt wurde eine Vorauswahl relevanter Arbeiten getroffen, indem alle Studien, die mit Hilfe der Suchstrategie gefunden wurden, anhand ihres Titels selektiert wurden. Die verbleibenden Arbeiten wurden von zwei Bewertern (Dr. med. Franziska Jahn und Camilla

Leithold) im Hinblick auf die Ein- und Ausschlusskriterien anhand der Abstracts bzw. der Volltexte ausgewählt. Unstimmigkeiten über den Studieneinschluss wurden im Team diskutiert. Das PRISMA Flow Chart (Kapitel 4.1, Abb. 2) stellt den Ablauf der Studienelektion dar [59]. Alle Studien wurden nach Art der Tumorthherapie (Chemo-oder Radiotherapie), nach Präventions- oder Therapieabsicht und nach verabreichter Substanz hin sortiert.

### **3.4 Informationsbewertung**

#### **3.4.1 Datenextraktion und Studienanalyse**

Die Daten aller eingeschlossenen Studien wurden in Evidenztabelle zusammengefasst und von zwei Mitgliedern der Arbeitsgruppe (Prof. Dr. med. Karin Jordan und Dr. med. Franziska Jahn) kontrolliert. In den Evidenztabelle wurden die folgenden Studieninformationen zusammengefasst:

- Referenz (Autor, Erscheinungsjahr, Journal)
- Studientyp (mono- vs. multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Studienarme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)
- Patientenmerkmale (Indikation, Alter, Geschlecht, Angaben zu Chemo- bzw. Radiotherapie)
- Intervention (Fallzahl n, Beschreibung der präventiven/therapeutischen Maßnahme)
- Kontrolle (Fallzahl n, Beschreibung der präventiven/therapeutischen Maßnahme)
- Zielgrößen, Follow-up
- Wirksamkeit der Chemotherapie in den Behandlungsgruppen (Hauptergebnis Wirksamkeit, ggf. Overall survival, Progression-free survival)
- Nebenwirkungen in den Behandlungsgruppen (Hauptergebnis Toxizität)
- Finanzierung
- Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN, bei Abwertung Angabe von Gründen, Bewertung des Autors)

Die Qualität der eingeschlossenen Studien wurde von Camilla Leithold mit Hilfe der CEBM levels [60] und SIGN [61] bewertet und von Dr. Susanne Unverzagt kontrolliert. Abweichende Bewertungen wurden diskutiert. Tabelle 7 und 8 im Anhang fassen die Bewertungskriterien nach beiden Methoden zusammen.

### 3.5 Informationssynthese und -analyse

#### 3.5.1 Metaanalyse

Behandlungseffekte aus Studien, die gleiche Outcome-Parameter untersuchten, konnten in Meta-Analysen zusammengefasst werden. Zur Auswertung der Daten wurde das Programm Review Manager Version 5.3 [62] verwendet. Die Ergebnisse wurden als Forest Plot abgebildet, der die Darstellung von Behandlungseffekten der Einzelstudien, des gepoolten Behandlungseffektes und eine Bewertung der statistischen Heterogenität ermöglicht. Hierbei wird der Behandlungseffekt jeder eingeschlossenen Einzelstudie als Quadrat auf einer horizontalen Achse abgetragen. Die Größe des Quadrats repräsentiert die Wichtung der Studie innerhalb der Metaanalyse. Eine Studie wird dabei umso stärker gewichtet, je präziser sie den Effekt der Therapie einschätzt, d.h. je kleiner das angegebene Konfidenzintervall ist. Die Wichtung der Studien wurde nach der Inverse-Varianz-Methode, beschrieben durch Birge und Cochran [63, 64], durchgeführt. Die horizontale Linie durch das Quadrat ist das Konfidenzintervall. Als Raute wird im unteren Bereich des Plots das Gesamtergebnis der Metaanalyse bzw. das Ergebnis der Subgruppenanalyse dargestellt [65]. Die linke bzw. rechte Seite der Raute entspricht dem berechneten 95 %-igen Konfidenzintervall. Auf der horizontalen Achse ist der Effekt der Einzelstudien bzw. der Gesamtanalyse ablesbar. Zwischen beiden untersuchten Gruppen (Interventions- und Kontrollgruppe) ist kein Unterschied im Effekt vorhanden, wenn das Ergebnis der Metaanalyse einen Wert von 1 (bzw. 0 für Mean Difference) annimmt, bzw. das angegebene Konfidenzintervall die 1 (bzw. 0) einschließt. Im Forest Plot wird die 1 (bzw. 0) als vertikale Linie („line of no effect“) gekennzeichnet. Ist der Behandlungseffekt kleiner als 1 (bzw. 0), besteht ein statistischer Vorteil für die Interventionsgruppe. Ist der Behandlungseffekt größer als 1 (bzw. 0), besteht ein Behandlungserfolg für die Kontrollgruppe. Als Effektmaße wurden Odds Ratios (OR) für dichotome Endpunkte bzw. die Mean Difference (MD) für kontinuierliche Endpunkte berechnet, die mit ihrem 95 %-igen Konfidenzintervall angegeben wurden. Zur Auswertung wurde das „Random-Effects“-Modell gewählt, da bei einer geringen Anzahl an Studien zu einer bestimmten Fragestellung nicht von einer homogenen Studienlage ausgegangen werden konnte [66]. Die dargestellten Forest Plots werden im Ausgabeformat des Programms Review Manager auf Englisch abgebildet.

Zur besseren Darstellung der Schwere der Diarrhoe wurde bei entsprechender Datenlage der Einzelstudien der Diarrhoe Score berechnet. Der Diarrhoe-Score ist der Mittelwert des jeweils höchsten pro Patient aufgetretenen Diarrhoe-Grades innerhalb einer Studienpopulation und

wird als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Der Behandlungseffekt wird dann über die mittlere Differenz geschätzt.

### 3.5.2 Umgang mit fehlenden Daten

Bei unvollständiger Datenlage wurde in zwei Fällen versucht, den korrespondierenden Autor zu kontaktieren (de Jong 2006, Middleton 2013). Leider blieben beide Anfragen ohne Antwort, weshalb die Auswertung der vorhandenen Daten nicht vollständig erfolgen konnte.

Zur Auswertung der Daten und Erstellung der Forest Plots mit dem Programm RevMan war die Angabe von Mittelwert und Standardabweichung notwendig. Fehlten diese Angaben, konnten sie mit Hilfe der folgenden Formeln von Hozo et al. aus Median und Range für eine Fallzahl  $< 25$  näherungsweise nachberechnet werden (Formel 1 und 2;  $m$  = Median,  $a$  = minimaler Wert,  $b$  = maximaler Wert) [67].

$$\bar{x} = \frac{a + 2m + b}{4}$$

**Formel 1: Berechnung des Mittelwerts  $\bar{x}$**

$$s^2 = \frac{1}{12} \left( \frac{(a - 2m + b)^2}{4} + (b - a^2) \right)$$

**Formel 2: Berechnung der Standardabweichung  $s^2$**

Zum Ausschluss eines Publikationsbias können Studien, die zu einer bestimmten Fragestellung mit Hilfe der Literatursuche gefunden wurden, graphisch in einem sogenannten Funnel Plot dargestellt werden. Hierbei wird der Effekt der Behandlung auf der x-Achse gegen die Varianz der jeweiligen Studie auf der y-Achse aufgetragen. Ausgehend von einer natürlichen statistischen Streuung um den wahren Behandlungseffekt würde sich ein symmetrisches Bild einer Pyramide ergeben („inverted funnel“, „umgedrehter Trichter“) [68], da Studien mit einer großen Fallzahl (und daraus i. Allg. folgenden kleinen Varianz) den Effekt präziser schätzen als Studien, die nur eine kleine Anzahl an Patienten einschließen. Ergibt sich ein asymmetrisches Bild, dann kann davon ausgegangen werden, dass ein Publikationsbias vorliegt und Studien mit gegenteiligen bzw. negativen Ergebnissen möglicherweise nicht veröffentlicht wurden [69]. In der vorliegenden Arbeit wurde auf die Erstellung von Funnel Plots zum Ausschluss eines Publi-

kationsbias verzichtet, da für die jeweiligen Fragestellungen nicht genügend Studien gefunden wurden und eine eventuelle Asymmetrie im Funnel Plot somit schwer zu erkennen gewesen wäre. Es ist daher nicht mit Sicherheit auszuschließen, ob bei der durchgeführten Metaanalyse ein Publikationsbias vorliegt.

### **3.5.3 Untersuchungen zur statistischen Heterogenität**

Um zu überprüfen, ob sich die Einzelstudien der Metaanalyse zusammenfassen lassen, wurde die statistische Maßzahl  $I^2$  berechnet, die den prozentualen Anteil der Abweichungen zwischen den Studien ermittelt, der nicht durch zufällige Unterschiede zu erklären ist.  $I^2$  kann Werte zwischen 0 % und 100 % annehmen. Ein Wert von 0 % bedeutet, dass keine statistische Heterogenität vorliegt, höhere Werte deuten auf zunehmende Heterogenität hin [70]. Es gibt keine einheitlichen verbindlichen Grenzwerte nach denen das Ausmaß der statistischen Heterogenität beurteilt wird. Entscheidend ist die Heterogenität im Hinblick auf die klinische Implikation zu interpretieren [70]. In der Arbeitsgruppe wurde daher ein Wert von  $I^2 \geq 75\%$  als starke Heterogenität definiert, die die Zusammenfassung einzelner Studien in der Metaanalyse untersagt. Dieses Vorgehen entspricht den GRADE-Empfehlungen zur Qualitätsbewertung bei inkonsistenter Studienlage [71].

## 4. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Literatursuche sowie die Zusammenfassung der relevanten Studien und deren Bewertung dargestellt.

### 4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Im November und Dezember 2013 wurde die Literatursuche nach relevanten Studien in insgesamt 4 elektronischen Datenbanken durchgeführt (siehe Anhang, Anlage 1). Hierbei wurden 2829 Referenzen gefunden. Nach Abgleich der Resultate und Entfernung der Duplikate verblieben 1928 Arbeiten, die anhand ihres Titels selektiert wurden. 1865 Titel wurden als für die Fragestellung nicht relevant ausgeschlossen. Die verbleibenden Arbeiten wurden mit Hilfe der gewählten Ein- und Ausschlusskriterien anhand der Abstracts bzw. Volltexte bewertet. Letztendlich wurden 52 Arbeiten in den systematischen Review aufgenommen. Zwei Studien konnten nicht ausgewertet werden, da sie über keine deutsche Bibliothek zu bestellen waren. Die beschriebenen Arbeitsschritte sind im Flussdiagramm nach PRISMA dargestellt [59] (Abb. 2).

#### 4.1.1 Eingeschlossene Studien

Insgesamt wurden 52 RCTs in die vorliegende systematische Übersichtsarbeit aufgenommen. Die Ergebnisse werden im Folgenden jeweils für Prävention und Therapie der Radio- bzw. Chemotherapie-induzierten Diarrhoe dargestellt. Tabelle 5 gibt einen Überblick über alle eingeschlossenen Studien. Die Substanzen sind in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.

**Tabelle 5: Eingeschlossene Studien – Prävention und Therapie der CID**

<b>Prävention der Chemotherapie-induzierten Diarrhoe</b>	
AGI004 (Wirkstoff Mecamylamin)	Coyle 2013 [72]
Budesonid	Karthaus 2005 [73]
Calciumaluminosilikat (CASAD)	Kee 2014 [74]
Cyclosporin A	Middleton 2013 [75]
Enkephalin BW942C	Kris 1988 [76]
Glutamin	Bozzetti 1997 [77] Coghlin-Dickson 2000 [78] Daniele 2001 [79] Jebb 1994 [80]

---

**Prävention der Chemotherapie-induzierten Diarrhoe**


---

Glutamin	Jebb 1995 [81] Li 2006 [82] Li 2009 [83] Pytlik 2002 [84] Rotovnik-Kozjek 2011 [85] Schloerb 1999 [86] Sornsuvit 2008 [87] Van Zaanen 1994 [88]
Keratinocyten-Wachstumsfaktoren	Bradstock 2014 [89] Freytes 2004 [90]
Natriumhydrogencarbonat (NaHCO <sub>3</sub> )	Tamura 2004 [91]
Neomycin	De Jong 2006 [92]
Octreotid-LAR	Hoff 2014 [93]
Racecadotril	Ychou 2000 [94]
Synbiotika	Österlund 2007 [95]
TGF-β2	Antoun 2009 [96]
Traditionelle Chinesische Medizin	Kummar 2011 [97] Mori 2003 [98]

---

**Therapie der Chemotherapie-induzierten Diarrhoe**


---

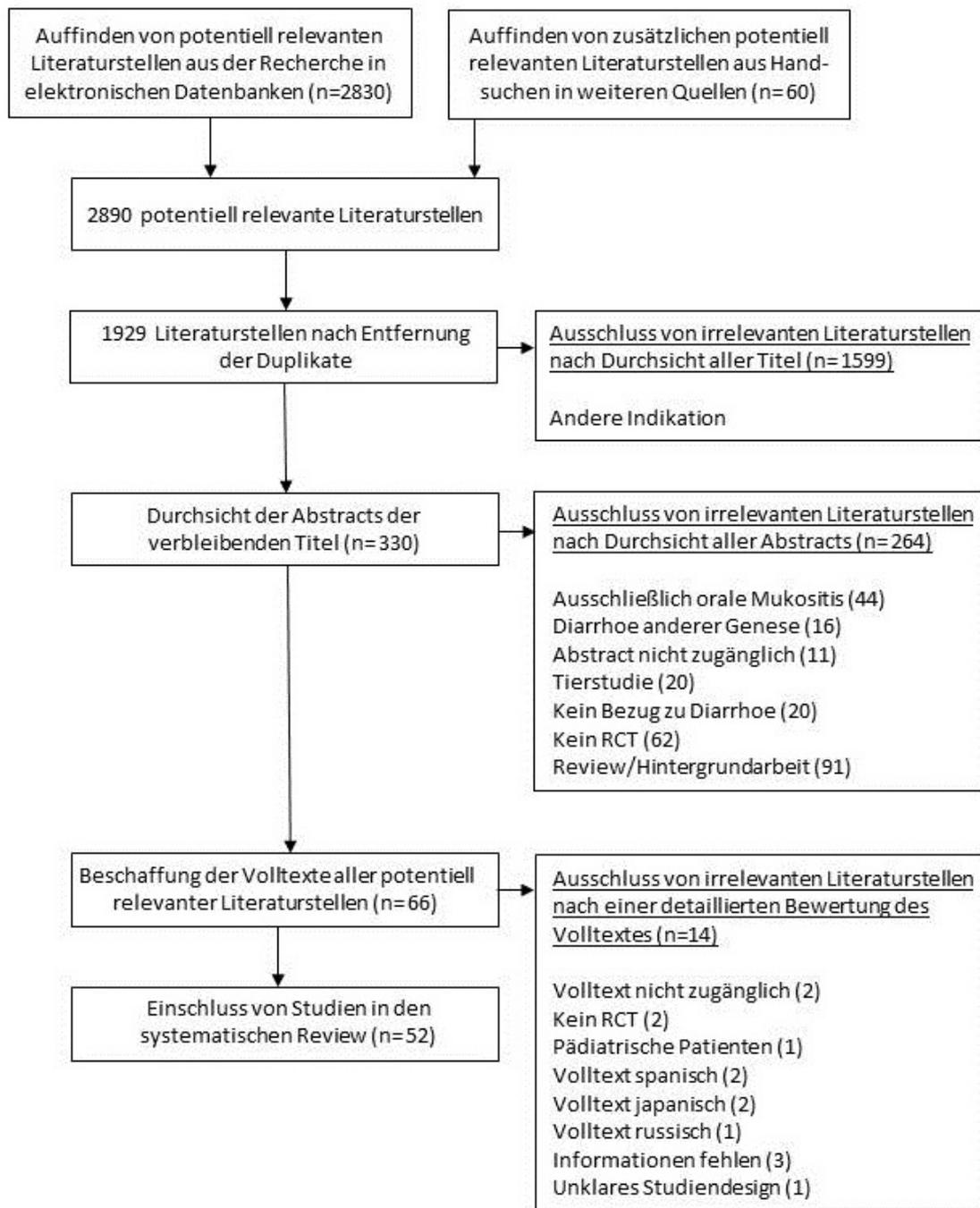
Octreotid vs. Placebo	Cascinu 1994 [99]
Octreotid vs. Loperamid	Cascinu 1993 [100] Gebbia 1993 [101] Nikou 1994 [102] Geller 1995 [103]

---

Tabelle 6 fasst die Studien zu Prävention und Therapie der Radiotherapie-induzierten Diarrhoe zusammen. Die Substanzen sind in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.

Tabelle 6: Eingeschlossene Studien – Prävention und Therapie der RID

<b>Prävention der Radiotherapie-induzierten Diarrhoe</b>	
5-Aminosalicylsäure	Baughan 1993 [104]
	Martenson 1996 [105]
	Resbeut 1997 [106]
Cholestyramin	Chary 1984 [107]
Glutamin	Kozelsky 2003 [108]
	Vidal-Casariago 2014 [109]
Octreotid-LAR	Martenson 2008 [110]
	Zachariah 2010 [111]
Probiotika	Salminen 1988 [112]
	Urbancsek 2001 [113]
	Delia 2007 [114]
	Giralt 2008 [115]
	Chitapanarux 2010 [116]
Flohsamenschalen (Psyllium)	Murphy 2000 [117]
Smektit	Hombrink 2000 [54]
Sucralfat	Henriksson 1990 [118]
	Henriksson 1992 [119]
	Martenson 2000 [53]
Sulfasalazin	Kiliç 2000 [120]
<b>Therapie der Radiotherapie-induzierten Diarrhoe</b>	
Loperamid	Yeoh 1993 [121]
Octreotid	Yavuz 2002 [122]



**Abbildung 2: PRISMA Diagramm: Darstellung der Arbeitsschritte der Literaturrecherche**

#### 4.1.2 Ausgeschlossene Studien

Insgesamt wurden 267 Arbeiten mit Hilfe der Ein- und Ausschlusskriterien anhand ihres Abstracts ausgeschlossen. Die Gründe sind im PRISMA Flussdiagramm (Abb. 2) dargestellt. Von den verbleibenden Arbeiten wurden 12 weitere nach einer detaillierten Bewertung des Volltextes ausgeschlossen. Die Kriterien für einen Studienausschluss sind im Folgenden aufgelistet.

- Kein RCT (n = 2)
  - (Michael 2004 [123], Kucuktulu 2013 [124])
- Pädiatrische Patienten (n = 1)
  - (Ardelean 2010 [125])
- Volltext spanisch (n=2)
  - (Valls 1991 [126], Valls 1999 [127])
- Volltext japanisch (n = 2)
  - (Minami 2008 [128], Mori 1998 [129])
- Volltext russisch (n = 1)
  - (Popova 2008 [130])
- Informationen fehlen (n = 3)
  - (Canovas 2000 [131], van der Bol 2010 [132], Germain 2011 [133])
- Unklares Studiendesign (n = 1)
  - (Kochhar 1991 [134])
- Volltext nicht zugänglich (n = 2)
  - (Bounous 1971 [135], He 2008 [136])

## 4.2 Darstellung der Ergebnisse

Mit Hilfe der systematischen Literaturrecherche wurde eine Vielzahl von Substanzen identifiziert, die in den Studien zur Prävention und Therapie der Chemo- bzw. Radiotherapie-induzierten Diarrhoe eingesetzt wurden. Die Ergebnisse der Metaanalyse werden im Folgenden dargestellt. Forest Plots wurden für die einzelnen Analysen abgebildet und die Effektgrößen gepoolt dargestellt. Das Studiendesign der eingeschlossenen Studien wird jeweils kurz dargestellt, detailliertere Informationen finden sich in den Evidenztabelle (siehe Anhang, Anlage 2-5).

### 4.2.1 Prävention der Chemotherapie-induzierten Diarrhoe

#### AGI004 (Mecamylamin)

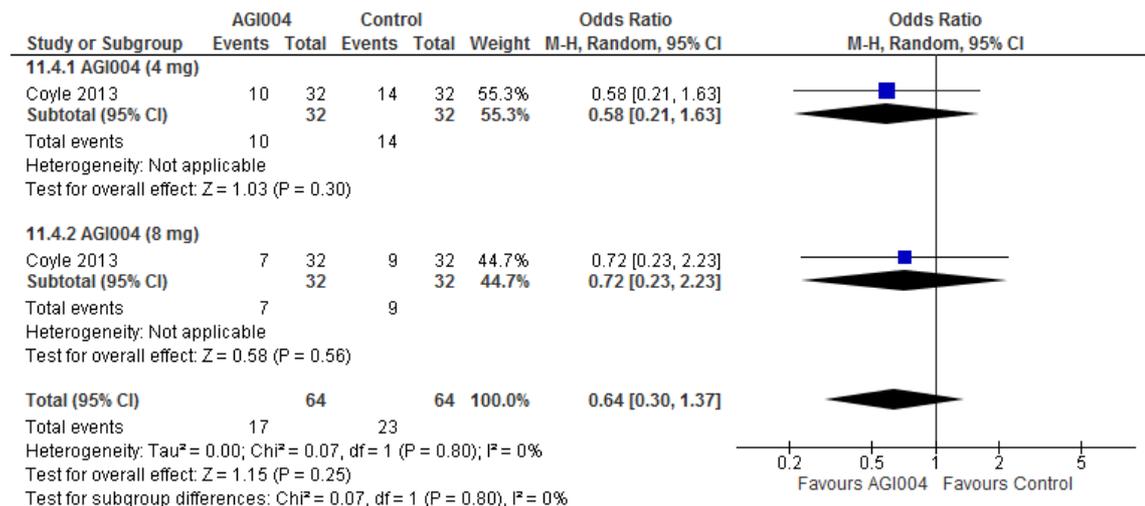
##### *Beschreibung und Evidenzklassifizierung*

Zum präventiven Einsatz von AGI004 (Mecamylamin) bei Patienten mit CID und Tumoren unterschiedlicher Genese (kolorektales Karzinom, Brustkrebs, Karzinome des oberen Gastrointestinaltraktes) wurde eine randomisierte Studie von Coyle et al. gefunden und ausgewertet [72]. Die Studie schließt 64 Patienten ein, denen eine 5-FU-, Capecitabin- oder Irinotecan-haltige Chemotherapie verabreicht wurde. AGI004 wurde als Perkutanzpflaster 24 Stunden vor Beginn

des ersten Chemotherapiezyklus in einer Dosierung von 4 mg auf die Haut der Patienten appliziert und über die gesamte Therapiedauer täglich erneuert. Im zweiten Chemotherapiezyklus wurde die Dosierung auf 8 mg erhöht. Patienten der Kontrollgruppe erhielten ein identisch aussehendes Pflaster ohne Wirkstoff. Als primäre Endpunkte wurden das Auftreten und die Schwere der Diarrhoe von Ärzten und Patienten erfasst. Sekundärer Endpunkt war die Verwendung von Loperamid als Antidiarrhoikum. Die Studie wurde mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet.

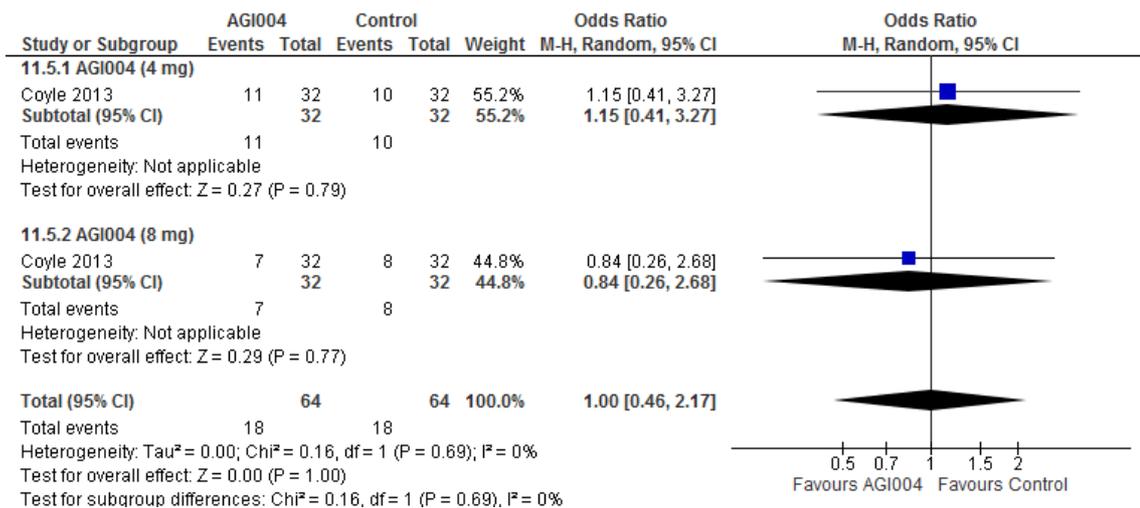
### Ergebnisdarstellung

Patienten mit Studienmedikation hatten hinsichtlich des Auftretens akuter Diarrhoe (OR: 0,64; 95 % KI: 0,30-1,37) (Abb. 3) keinen signifikanten Vorteil gegenüber Patienten der Placebogruppe. In den Subgruppenanalysen der einzelnen Dosierungen (4 mg bzw. 8 mg AGI004) war ebenfalls kein signifikanter Effekt zu verzeichnen.



**Abbildung 3: Inzidenz der akuten Diarrhoe nach Prävention mit AGI004**

Bezüglich des gesamten Therapieansprechens wurde ebenfalls kein signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen (OR: 1,00; 95 % KI: 0,46-2,17) (Abb. 4). Ebenso unterschied sich die Verwendung von Loperamid als Rescue-Medikation in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander (OR: 0,65; 95 % KI: 0,31-1,37).



**Abbildung 4: Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade nach Prävention mit AGI004**

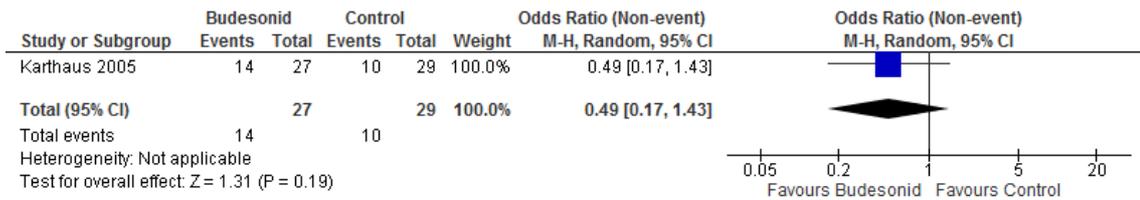
## Budesonid

### Beschreibung und Evidenzklassifizierung

Zum Einsatz von Budesonid zur Prävention der Irinotecan-induzierten verzögerten Diarrhoe bei Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom wurde eine randomisierte Studie von Karthaus et al. gefunden und ausgewertet (N = 56) [137]. Die Interventionsgruppe erhielt täglich über einen Zeitraum von acht Wochen 3 mg Budesonid, die Kontrollgruppe erhielt nach dem gleichen Schema ein Placebo. Als primäre Endpunkte wurden Anzahl und Dauer von Diarrhoe-Episoden in beiden Gruppen erfasst. Sekundärer Endpunkt war das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen unter Studienmedikation. Die Studie wurde mit dem Evidenzniveau 2b (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

### Ergebnisdarstellung

Es konnte kein signifikanter Vorteil bezüglich des Therapieansprechens bei der Prävention der CID mit Budesonid versus Placebo nachgewiesen werden (OR: 0,49; 95 % KI: 0,17-1,43) (Abb. 5). In der Interventionsgruppe wurden Nebenwirkungen während der Therapie häufiger erfasst als in der Kontrollgruppe (7/27 [25,9 %] vs. 4/29 [13,8 %]), jedoch erzielt dieses Ergebnis ebenfalls keine statistische Signifikanz.



**Abbildung 5: Therapieansprechen nach Prävention mit Budesonid**

### Calciumaluminosilikat (Heilerde, CASAD)

#### *Beschreibung und Evidenzklassifizierung*

Zur Prävention der Irinotecan-induzierten Diarrhoe durch Gabe von Calciumaluminosilikat bei Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom wurde eine Studie von Kee et al. gefunden und ausgewertet (N = 94) [74]. Patienten der Interventionsgruppe erhielten zwei Tabletten Calciumaluminosilikat täglich (500 mg aktiver Wirkstoff pro Tablette) über einen Zeitraum von sechs Wochen. Patienten der Kontrollgruppe erhielten nach dem gleichen Schema ein Placebo. Als primäre Studienendpunkte wurden Inzidenz und Schwere der Diarrhoe im Therapiezeitraum erfasst. Die Sicherheit der Studienmedikation und das Auftreten möglicher Nebenwirkungen wurden als sekundäre Studienendpunkte aufgenommen. Die Studie wurde mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet.

#### *Ergebnisdarstellung*

Bezüglich der Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade (OR: 0,61; 95 % KI: 0,25-1,50) und insbesondere der Diarrhoe Grad 3-4 (OR: 1,56; 95 % KI: 0,47-5,18) konnte zwischen Interventions- und Placebogruppe kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Abb. 6). Nebenwirkungen traten in beiden Gruppen gleichermaßen auf und konnten nicht auf die Studienmedikation zurückgeführt werden. Die Drop-out Rate war in der Interventionsgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (14 % vs. 38 %,  $p = 0.01$ ). Es konnte hierbei kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungsrisiko gefunden werden, die Studie wurde randomisiert und verblindet.

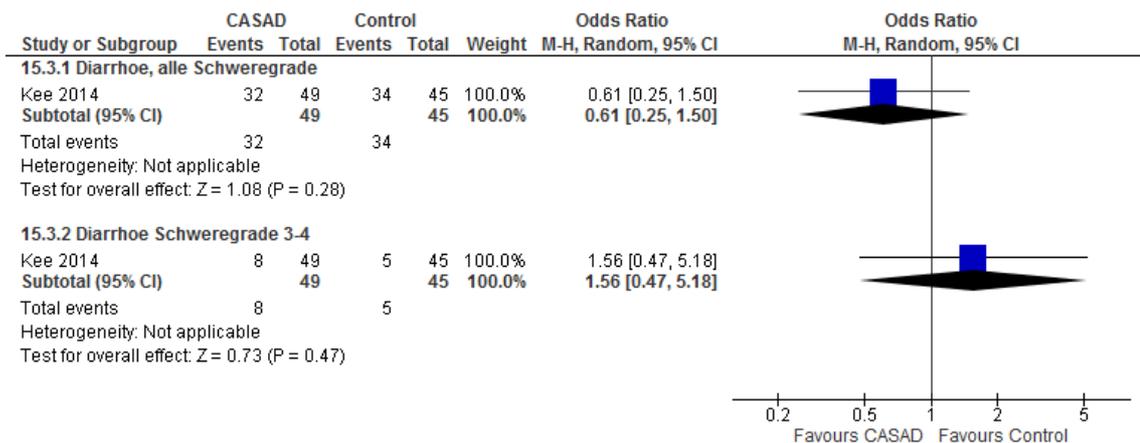


Abbildung 6: Inzidenz der Diarrhoe nach Prävention mit CASAD

### Cyclosporin A

#### Beschreibung und Evidenzklassifizierung

Zum präventiven Einsatz von Cyclosporin A bei Irinotecan-induzierter Diarrhoe bei Patienten mit kolorektalem Karzinom wurde eine Studie von Middleton et al. gefunden und ausgewertet (N = 672) [75]. Patienten der Interventionsgruppe erhielten dreimal täglich 3 mg Cyclosporin A pro kg Körpergewicht für drei Tage eines jeden Therapiezyklus, beginnend am Tag vor der Gabe von Irinotecan. Die Kontrollgruppe wurde nicht behandelt. Als primäre Studienendpunkte wurden Mortalität und Progressionsfreiheit 12 Wochen nach Therapiebeginn erfasst. Sekundärer Studienendpunkt war die Inzidenz der Diarrhoe Grad  $\geq 3$  innerhalb von 12 Wochen nach Randomisierung. Aufgrund der fehlenden Verblindung wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 1b- (CEBM) 1+ (SIGN) bewertet.

#### Ergebnisdarstellung

Die Interventions- und Kontrollgruppe unterschieden sich nicht in der Anzahl an Patienten mit Diarrhoe Grad 2 (OR: 0,84; 95 % KI: 0,58-1,20) bzw. Grad 3 und 4 (OR: 0,89; 95 % KI: 0,58-1,39) (Abb. 7). Die Mortalitätsrate und die Anzahl an Patienten mit Tumorprogression nach 12 Wochen waren in beiden Gruppen ebenfalls statistisch nicht signifikant verschieden voneinander.

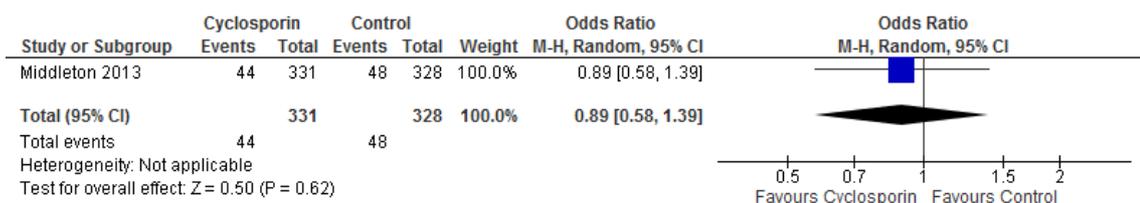


Abbildung 7: Inzidenz der Diarrhoe Grad 3-4 nach Prävention mit Cyclosporin A

## Enkephalin BW942C

### Beschreibung und Evidenzklassifizierung

Zum Einsatz des Enkephalins BW942C zur Prävention der Cisplatin-induzierten Diarrhoe bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom wurde eine Studie von Kris et al. gefunden und ausgewertet (N = 30) [76]. Patienten der Interventionsgruppe erhielten 30 Minuten vor und 1,5 h bzw. 3,5 Stunden nach der Cisplatin-Therapie jeweils eine Kapsel mit 25 mg Enkephalin BW942C. Erfasst wurden die Anzahl flüssiger Stuhlgänge und das Auftreten der Diarrhoe ( $\geq 3$  flüssige Stuhlgänge pro Tag). Aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener Patienten wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 2b (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

### Ergebnisdarstellung

Die Anzahl an flüssigen Stuhlgängen (4/15 [27 %] vs. 14/15 [93 %]; OR: 0,03; 95 % KI: 0,00-0,27) und das Auftreten der Diarrhoe aller Schweregrade (4/15 [27 %] vs. 10/15 [67 %]; OR: 0,18; 95 % KI: 0,04-0,87) konnte durch Gabe der Studienmedikation signifikant verbessert werden (Abb. 8 und 9). Es wurden keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Studienmedikation beobachtet.

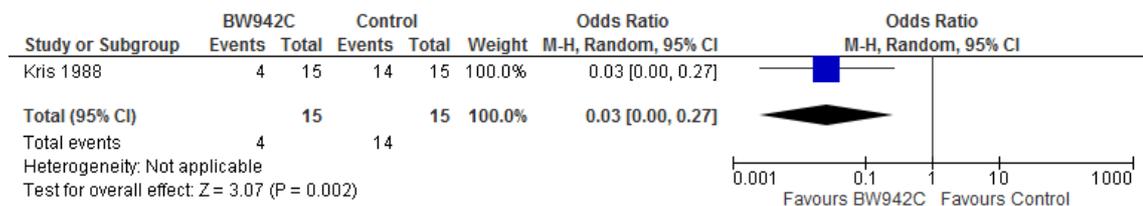


Abbildung 8: Auftreten flüssiger Stuhlgänge nach Prävention mit Enkephalin BW942C

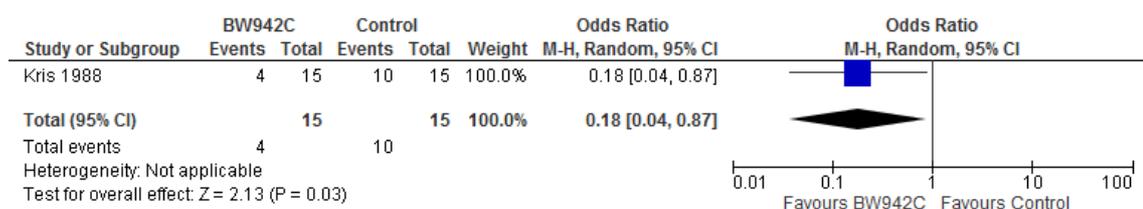


Abbildung 9: Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade nach Prävention mit Enkephalin BW942C

## Glutamin

### Beschreibung und Evidenzklassifizierung

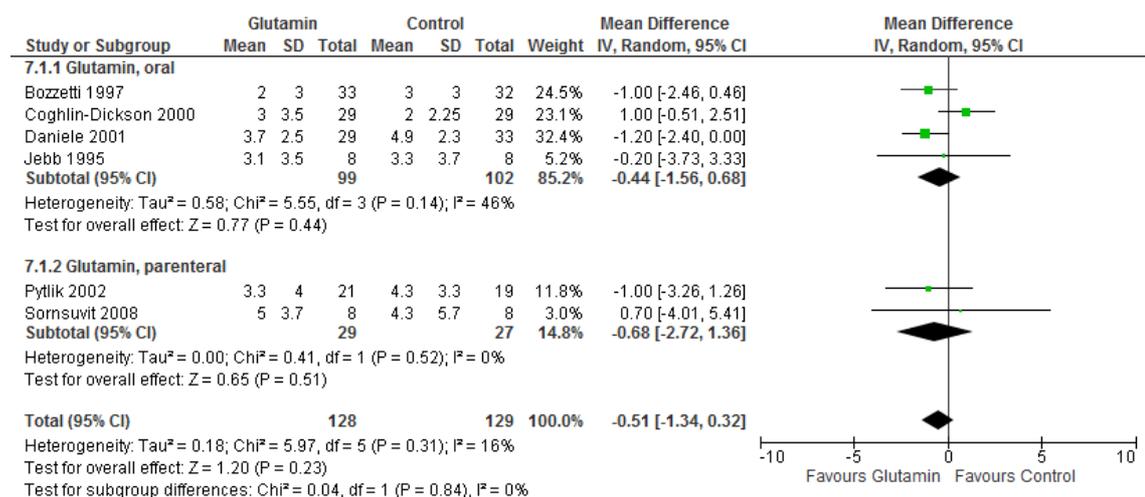
Zum Einsatz von oral verabreichtem Glutamin zur Prävention der CID wurden acht randomisierte Studien unterschiedlichster methodischer Qualität gefunden [77-82, 85, 86]. Informationen zu Studien, die nicht in die Auswertung aufgenommen wurden, finden sich in den Evidenz-

tabellen im Anhang (Anlage 2-5). Aufgrund der unterschiedlich erfassten Studienendpunkte konnten nur vier Studien zur Dauer der Diarrhoe ausgewertet werden (Jebb et al., Bozzetti et al., Coghlin-Dickson et al., Daniele et al.). Die Studie von Jebb et al. schließt 16 Patienten mit hämatologischen Erkrankungen unter Konditionierungstherapie vor autologer Stammzelltransplantation ein. Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten viermal täglich 4 g Glutamin, beginnend am Tag nach der Transplantation bis zum Abklingen der oralen Mukositis (weiterer Studienendpunkt) oder der Entlassung aus dem Krankenhaus. Die Kontrollgruppe erhielt ein Placebo, das im selben Schema verabreicht wurde. Aufgrund der geringen Patientenzahl und der fehlenden Beschreibung der Patientencharakteristika wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 2b- (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet. Bozzetti et al. schlossen weibliche Patienten mit fortgeschrittenem Mamma-Karzinom unter Behandlung mit Doxil (Doxifluridin (5-Fluorouracil)) ein. Die Patientinnen erhielten dreimal täglich jeweils 10 g Glutamin für acht Tage während eines Chemotherapie-freien Intervalls, Patienten der Kontrollgruppe erhielten ein Placebo. Da keine Angaben zur Drop-out Rate und der Anzahl von Nebenwirkungen gemacht wurden, wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 2b- (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet. Die Studie von Coghlin-Dickson et al. schließt insgesamt 58 Patienten unter Konditionierungstherapie vor autologer und allogener Stammzelltransplantation ein. Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten dreimal täglich jeweils 10 g Glutamin, beginnend am ersten Tag der Chemotherapie bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus aber nicht länger als 28 Tage nach der Transplantation. Patienten der Kontrollgruppe erhielten ein entsprechendes Placebo. Die Studie wurde mit dem Evidenzniveau 2b (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet. Daniele et al. schlossen insgesamt 62 Patienten mit fortgeschrittenem Kolon-Karzinom ein, die mit 5-FU behandelt wurden. Patienten der Interventionsgruppe erhielten sechsmal täglich 18 g Glutamin, Patienten der Kontrollgruppe erhielten jeweils ein Placebo. Da die statistisch berechnete Anzahl an einzuschließenden Patienten nicht erreicht wurde, wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 2b- (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet. Zum Einsatz von parenteral verabreichtem Glutamin wurden vier randomisierte Studien gefunden, die aufgrund verschieden erfasster Studienendpunkte ebenfalls nicht gemeinsam ausgewertet werden konnten (van Zaanen et al., Pytlik et al., Sornsuvit et al., Li et al.). Zur Dauer der Diarrhoe wurden die Studien von Pytlik et al. und Sornsuvit et al. ausgewertet. Die Studie von Pytlik et al. schließt insgesamt 40 Patienten vor autologer Stammzelltransplantation unter Konditionierungstherapie ein. Patienten der Interventionsgruppe erhielten täglich 30 g Alanin-Glutamin-Dipeptid (20 g Glutamin) gelöst in 900 ml Kochsalzlösung parenteral über 8 Stunden, beginnend am Tag nach der Stammzelltransplantation bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder bis zum Tag 14 nach der Trans-

plantation. Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine isonitrogene Aminosäurelösung nach dem gleichen Verabreichungsschema. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 2b (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet. Sornsuvit et al. schlossen insgesamt 16 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie ein. Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten täglich 30 g Glutamin-Dipeptid parenteral von Tag 1-5 der Chemotherapie. Die Kontrollgruppe erhielt pro Tag 25 g einer Standard-Aminosäurelösung nach dem gleichen Schema. Aufgrund der geringen Patientenzahl und fehlender Angaben zur Verblindung wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 2b- (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

### Ergebnisdarstellung

Zur Verringerung der Dauer der Diarrhoe konnte zwischen Interventions- und Placebogruppe kein signifikanter Unterschied verzeichnet werden (MD: -0,51 d; 95 % KI: -1,34 d-0,32 d), weder nach oraler (MD: -0,44 d; 95 % KI: -1,56 d-0,68 d) noch nach parenteraler Verabreichung von Glutamin (MD: -0,68 d; 95 % KI: -2,72 d-1,36 d) (Abb. 10).



**Abbildung 10: Dauer der Diarrhoe nach Prävention mit Glutamin**

Der Diarrhoe-Score (nach NCI-CTCAE) konnte für die Studien von Daniele et al. und Sornsuvit et al. berechnet werden. Patienten der Interventionsgruppe unterschieden sich bezüglich der Dauer und Stärke der Diarrhoe nicht signifikant von Patienten der Kontrollgruppe (MD: -0,11; 95 % KI: -0,60-0,39) (Abb. 11).

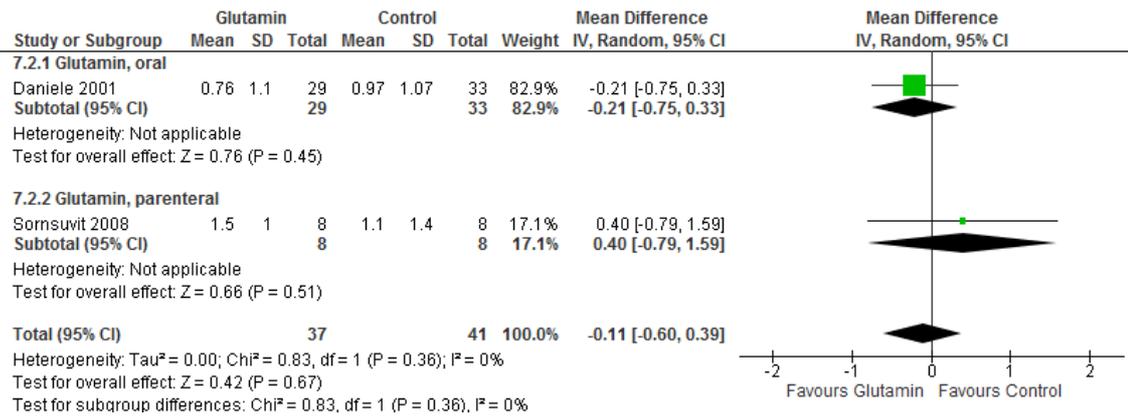


Abbildung 11: Diarrhoe-Score nach Prävention mit Glutamin

**Keratinozyten-Wachstumsfaktoren**

**Palifermin**

*Beschreibung und Evidenzklassifizierung*

Zum Einsatz von Palifermin wurde eine randomisierte Studie von Bradstock et al. gefunden und ausgewertet, die insgesamt 154 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie unter Induktionschemotherapie einschließt. Patienten der Interventionsgruppe erhielten 60 µg Palifermin/kg KG pro Tag i.v. drei Tage vor und drei Tage nach Chemotherapie. Patienten der Kontrollgruppe erhielten ein entsprechendes Placebo. Als sekundärer Studienendpunkt wurde die Inzidenz und Schwere der Diarrhoe erfasst. Die Studie wurde mit dem Evidenzniveau 1b- (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet.

*Ergebnisdarstellung*

Patienten der Interventionsgruppe hatten einen signifikant geringeren Diarrhoe-Score als Patienten der Placebogruppe (MD: -0,42; 95 % KI: -0,72-(-0,12)) (Abb. 12).

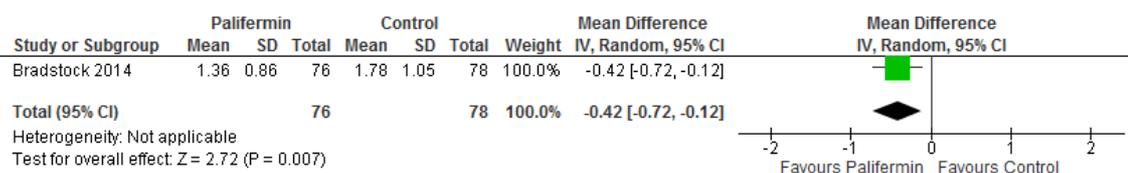


Abbildung 12: Diarrhoe-Score nach Prävention mit Palifermin

**Repifermin**

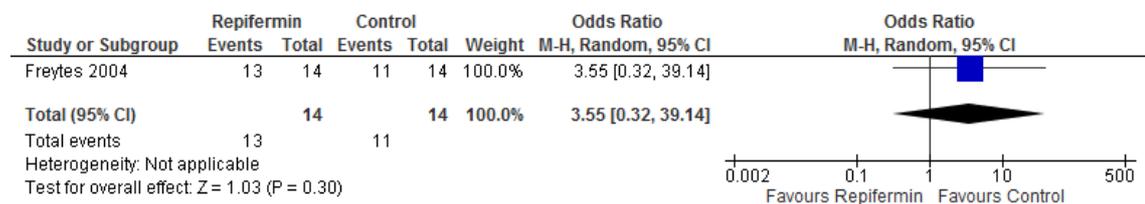
*Beschreibung und Evidenzklassifizierung*

Zur Prophylaxe der CID mit Repifermin bei Patienten mit autologer Stammzelltransplantation nach Konditionierungschemotherapie wurde eine Studie von Freytes et al. gefunden und in die

Arbeit eingeschlossen [90]. Es wurden zwei verschiedene Dosierungen des Wirkstoffs getestet, eine Interventionsgruppe erhielt täglich 25 µg/kg KG, die andere 50 µg/kg KG jeweils drei Tage vor bis zehn Tage nach der Stammzelltransplantation. Die Kontrollgruppe erhielt nach dem gleichen Schema ein Placebo. Als sekundäre Endpunkte wurden Häufigkeit, Schwere und Dauer der Diarrhoe erfasst. Die Studie wurde aufgrund der geringen Patientenzahl (N = 42) und der teilweise unzureichenden Darstellung der Ergebnisse mit dem Evidenzniveau 2b- (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

### Ergebnisdarstellung

Die Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade war in allen drei Gruppen nicht signifikant verschieden voneinander (OR: 3,55; 95 % KI: 0,32-39,14) (Abb. 13).



**Abbildung 13: Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade nach Prävention mit Repifermin**

### Natriumhydrogencarbonat (NaHCO<sub>3</sub>)

#### Beschreibung und Evidenzklassifizierung

Zur Prävention der Irinotecan-induzierten Diarrhoe bei Patienten mit kolorektalem Karzinom wurde eine Cross-over Studie von Tamura et al. gefunden und ausgewertet (N = 10) [91]. Gruppe A erhielt während des ersten, Gruppe B während des zweiten Chemotherapiezyklus täglich Natriumhydrogencarbonat (3 g) und Magnesiumoxid (bis zu 3 g). Ein Placebo wurde nicht verabreicht. Als Endpunkte wurden die Inzidenz und Schwere der Diarrhoe erfasst. Aufgrund der geringen Patientenzahl (N = 10) und der fehlenden Verblindung wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 2b- (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

#### Ergebnisdarstellung

Der berechnete Diarrhoe-Score unterschied sich bei den Patienten nicht signifikant während der Interventions- bzw. Kontrollphase der Cross-over Studie (MD: -0,60; 95 % KI: -1,70-0,50) (Abb. 14).

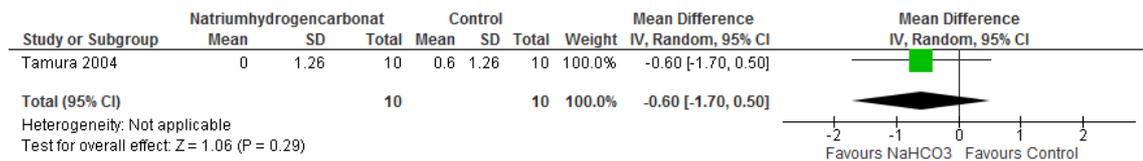


Abbildung 14: Diarrhoe-Score nach Prävention mit Natriumhydrogencarbonat

### Neomycin

#### Beschreibung und Evidenzklassifizierung

Zur Prävention der Irinotecan-induzierten Diarrhoe bei Patienten mit soliden Tumoren wurde eine Studie von de Jong et al. gefunden und ausgewertet (N = 62) [92]. Patienten der Interventionsgruppe erhielten für drei aufeinanderfolgende Tage dreimal täglich 660 mg Neomycin, beginnend zwei Tage vor Beginn der Chemotherapie. Patienten der Kontrollgruppe erhielten ein entsprechendes Placebo. Als Endpunkte wurden der Schweregrad und die Dauer der Diarrhoe erfasst. Die Studie wurde mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet.

#### Ergebnisdarstellung

Die Interventions- und Placebogruppe unterschieden sich nicht in der Anzahl an Patienten mit Diarrhoe Grad 2 (OR: 1,87; 95 % KI: 0,56-6,22) bzw. Grad 3 (OR: 0,45, 95 % KI: 0,14-1,52) (Abb. 15).

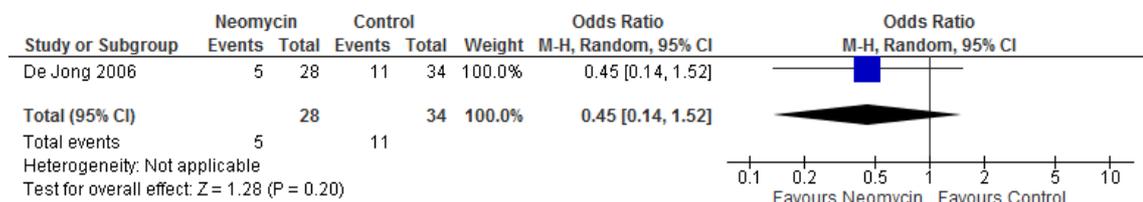


Abbildung 15: Inzidenz der Diarrhoe des Schweregrades 3 nach Prävention mit Neomycin

Die errechneten Diarrhoe-Scores waren in beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant verschieden voneinander (MD: -0,27, 95 % KI: -0,76-0,22) (Abb. 16).

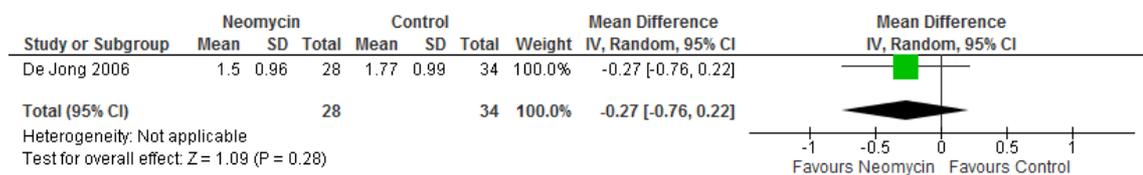


Abbildung 16: Diarrhoe-Score nach Prävention mit Neomycin

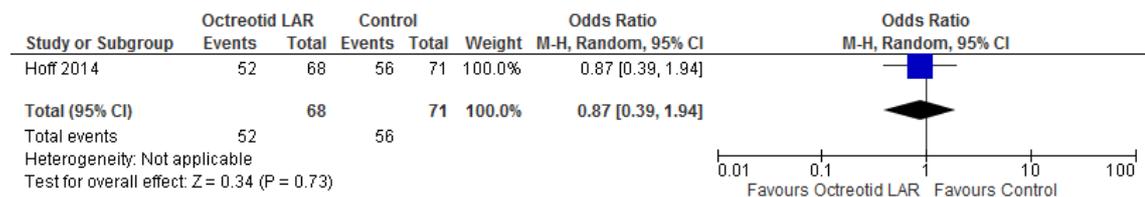
## Octreotid-LAR

### Beschreibung und Evidenzklassifizierung

Zum präventiven Einsatz von Octreotid LAR bei Patienten mit kolorektalem Karzinom wurde eine Studie von Hoff et al. gefunden und ausgewertet [93]. Studien zu Octreotid wurden für die Prophylaxe der Diarrhoe nicht gefunden. Die Studie schließt 139 Patienten unter verschiedenen Chemotherapieregimen ein (5-FU, Capecitabin, Oxaliplatin, Irinotecan). Patienten der Interventionsgruppe erhielten alle vier Wochen 30 mg Octreotid-LAR i.m., beginnend am ersten Tag der Chemotherapie. Patienten der Kontrollgruppe erhielten kein Placebo. Als primärer Studienendpunkt wurde die Inzidenz der Diarrhoe erfasst, sekundäre Studienendpunkte waren unter anderen Häufigkeit und Schwere der Diarrhoe. Aufgrund der fehlenden Verblindung wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 1b- (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

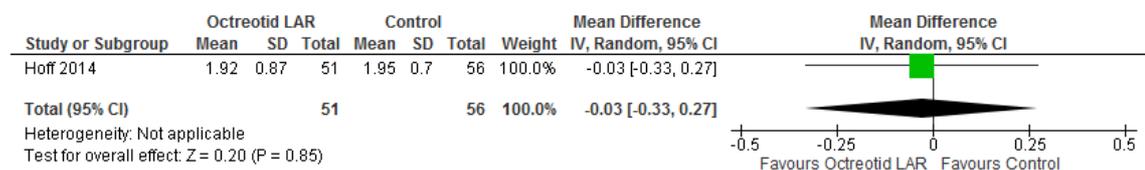
### Ergebnisdarstellung

Zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wurde bezüglich der Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade (OR: 0,87; 95 % KI: 0,39-1,94) (Abb. 17) und der Gesamtzahl an stattgehabten Diarrhoe-Episoden (MD: 1,20; 95 % KI: -6,16-8,56) kein signifikanter Unterschied festgestellt.



**Abbildung 17: Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade nach Prävention mit Octreotid-LAR**

Die berechneten Diarrhoe-Scores waren ebenfalls in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden voneinander (MD: -0,03, 95 % KI: -0,33-0,27) (Abb. 18).



**Abbildung 18: Diarrhoe-Score nach Prävention mit Octreotid-LAR**

## Racecadotril

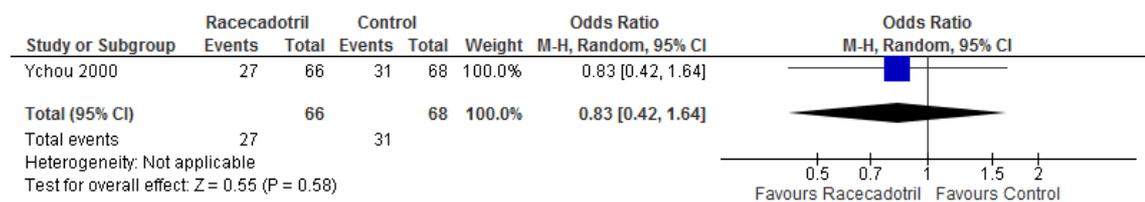
### Beschreibung und Evidenzklassifizierung

Zur Prävention der Irinotecan-induzierten verzögerten Diarrhoe mit Racecadotril bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom wurde eine Studie von Ychou et al. gefunden und

ausgewertet (N = 136) [94]. Patienten der Interventionsgruppe erhielten über 15 Tage 300 mg Racecadotril pro Tag, beginnend am ersten Tag der Chemotherapie. Patienten der Kontrollgruppe erhielten kein Placebo. Als primärer Studienendpunkt wurde die Inzidenz der Diarrhoe erfasst. Aufgrund fehlender Verblindung wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 1b- (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

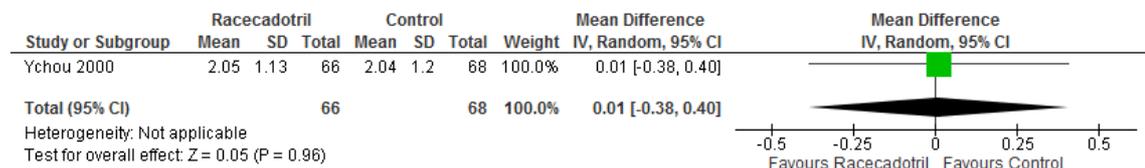
### Ergebnisdarstellung

Die Anzahl an Patienten mit Diarrhoe Grad 2 (OR: 1,29; 95 % KI: 0,62-2,62), Grad 3 (OR: 0,82; 95 % KI: 0,4-1,64), Grad 4 (OR: 1,03; 95 % KI: 0,20-5,30), Grad 3 und 4 (OR: 0,83; 95 % KI: 0,42-1,64) (Abb. 19) war in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden voneinander.



**Abbildung 19: Inzidenz der Diarrhoe der Schweregrade 3-4 nach Prävention mit Racecadotril**

Bezüglich der berechneten Diarrhoe-Scores gab es in der Interventions- und Kontrollgruppe ebenfalls keinen signifikanten Unterschied (MD: 0,01; 95 % KI: -0,38-0,40) (Abb. 20).



**Abbildung 20: Diarrhoe-Score nach Prävention mit Racecadotril**

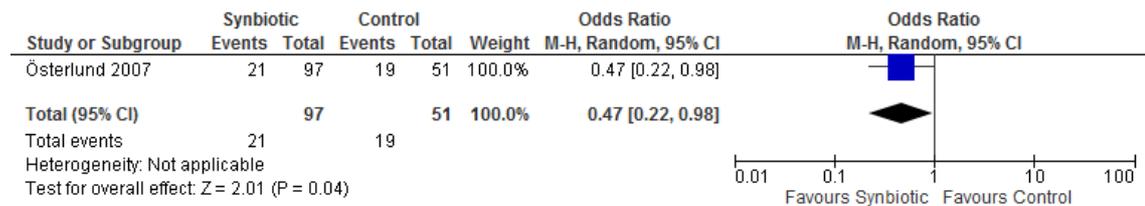
## Synbiotika

### Beschreibung und Evidenzklassifizierung

Zum Einsatz von Synbiotika zur Prävention der 5-Fluorouracil-induzierten Diarrhoe bei Patienten mit kolorektalem Karzinom wurde eine Studie von Osterlund et al. gefunden und ausgewertet (N = 150) [95]. Patienten der Interventionsgruppe erhielten  $1-2 \times 10^{10}$  CFU *Lactobacillus rhamnosus* und 11 g Guarkernmehl über den gesamten Zeitraum der Chemotherapie. Die Kontrollgruppe erhielt kein Placebo. Als primärer Studienendpunkt wurde die Inzidenz der schweren Diarrhoe Grad 3-4 erfasst. Aufgrund fehlender Verblindung der Kontrollgruppe wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 1b- (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet.

*Ergebnisdarstellung*

Patienten der Interventionsgruppe erlitten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant weniger häufig Diarrhoen der Schweregrade 3-4 (21/97 [22 %] vs. 19/51 [57 %]; OR: 0,47; 95 % KI: 0,22-0,98) (Abb. 21). Im Zusammenhang mit der Studienmedikation wurden keine Nebenwirkungen beschrieben, überdies berichteten Patienten der Interventionsgruppe seltener von abdominalen Beschwerden und mussten weniger häufig eine Dosisreduktion der Chemotherapie aufgrund aufgetretener Nebenwirkungen erfahren als Patienten der Kontrollgruppe.



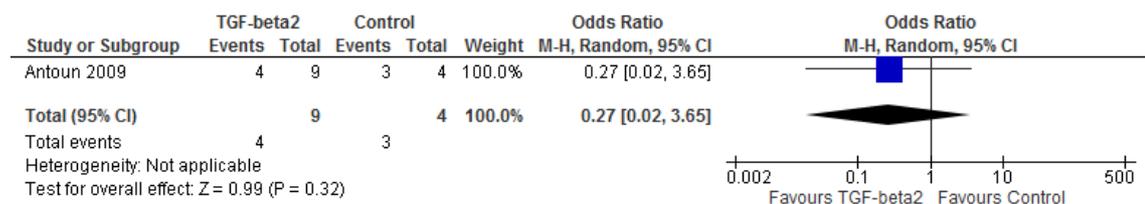
**Abbildung 21: Diarrhoe Grad 3-4 nach Prävention mit Synbiotika**

**Transforming Growth Factor- $\beta$ 2 (TGF- $\beta$ 2)***Beschreibung und Evidenzklassifizierung*

Zum präventiven Einsatz von TGF- $\beta$ 2 bei Patienten mit kolorektalem Karzinom und 5-FU-haltiger Chemotherapie wurde eine Studie von Antoun et al. gefunden und ausgewertet (N = 13) [96]. Patienten der Interventionsgruppe erhielten 750-1000 ml Trinknahrung mit Zugabe von 2 ng TGF- $\beta$ 2/mg Protein. Patienten der Kontrollgruppe erhielten die Trinknahrung ohne Zugabe von TGF- $\beta$ 2. Die Trinknahrung wurde zwei Tage vor, zwei Tage während und drei Tage nach der Chemotherapie verabreicht. Als primärer Studienendpunkt wurde die Inzidenz der Diarrhoe erfasst. Aufgrund der geringen Patientenzahl und fehlender Angaben zu Patientencharakteristika wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 2b- (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

*Ergebnisdarstellung*

Die Inzidenz der 5-FU-induzierten Diarrhoe bei Patienten der Interventionsgruppe unterschied sich nicht von der Kontrollgruppe (OR: 0,27; 95 % KI: 0,02-3,65) (Abb. 22).



**Abbildung 22: Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade nach Prävention mit TGF- $\beta$ 2**

## Traditionelle Chinesische Medizin

### Kampo medicine Hangeshashin-to (TJ-14)

#### Beschreibung und Evidenzklassifizierung

Zum präventiven Einsatz der chinesischen Kräutermedizin Kampo medicine Hangeshashin-to (TJ-14) wurde eine Studie von Mori et al. gefunden und ausgewertet [98]. Die Studie schließt 41 Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ein, die eine Irinotecan- und Cisplatin-haltige Chemotherapie erhielten. Patienten der Interventionsgruppe bekamen dreimal täglich TJ-14 in einer Gesamtdosis von 7,5 g, beginnend mindestens drei Tage vor Beginn der Chemotherapie für 21 aufeinanderfolgende Tage. Patienten der Kontrollgruppe erhielten kein Placebo. Als Studienendpunkte wurden die Schwere der Diarrhoe nach NCI-CTCAE und die Häufigkeit und Dauer der Diarrhoe erfasst. Aufgrund der geringen Patientenzahl und der fehlenden Verblindung bzw. fehlender Placebo-Behandlung der Kontrollgruppe wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 2b- (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

#### Ergebnisdarstellung

Die Anzahl an Patienten der Interventionsgruppe, die eine Diarrhoe Grad 2 (OR: 3,54; 95 % KI: 0,95-13,20), Grad 3 (OR: 0,17; 95 % KI: 0,02-1,54) oder Grad 4 (OR: 0,12; 95 % KI: 0,01-2,33) erlitten, unterscheidet sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Die berechneten Diarrhoe-Scores sind zwischen den Gruppen jedoch signifikant verschieden (MD: -0,75, 95 % KI: -1,33-(-0,17)) (Abb. 23).

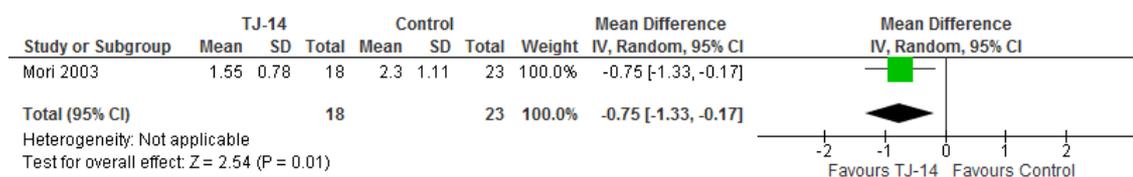


Abbildung 23: Diarrhoe-Score nach Prävention mit TJ-14

### PHY906

#### Beschreibung und Evidenzklassifizierung

Zum präventiven Einsatz der chinesischen Kräutermedizin PHY906 bei Patienten mit kolorektalem Karzinom unter Irinotecan- und 5-FU-haltiger Chemotherapie (IFL-Regime) wurde eine Studie mit 29 Patienten gefunden und ausgewertet. Die Studie wurde im Cross-over Design mit zwei verschiedenen Dosierungen der Medikation durchgeführt (1,2 g und 2,4 g PHY906). Patienten der Kontrollgruppe erhielten ein Placebo. Als Studienendpunkte wurden der Schwere-

grad der Diarrhoe nach NCI-CTCAE und die Verwendung von Loperamid als Antidiarrhoikum erfasst. Aufgrund der geringen Patientenzahl wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 2b- (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

### Ergebnisdarstellung

Der berechnete Diarrhoe-Score war nicht signifikant (MD: -0,31; 95 % KI: -0,95-0,34) (Abb. 24), ebenso konnte kein signifikanter Unterschied bei der Verwendung von Loperamid nach stattgehabter Diarrhoe zwischen den Gruppen ermittelt werden (OR: 0,26; 95 % KI: 0,05-1,26).

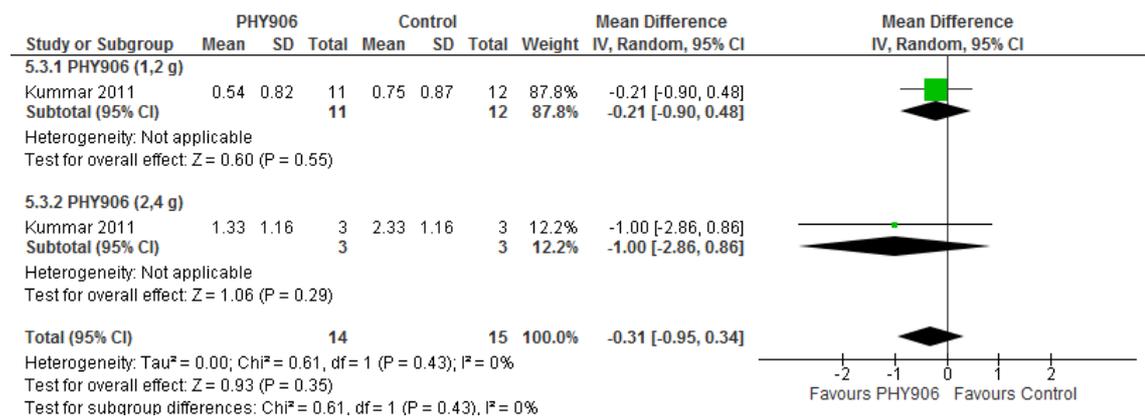


Abbildung 24: Diarrhoe-Score nach Prävention mit PHY906

## 4.2.2 Therapie der Chemotherapie-induzierten Diarrhoe

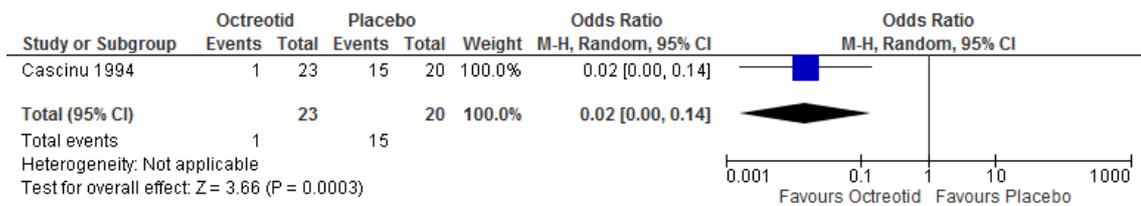
### Octreotid vs. Placebo

#### Beschreibung und Evidenzklassifizierung

Zur Therapie der Cisplatin-induzierten Diarrhoe mit Octreotid wurde eine Placebo-kontrollierte Studie von Cascinu et al. gefunden und ausgewertet [99]. Die Studie schließt 43 Patienten mit Tumoren unterschiedlicher Genese ein, die in einem vorangegangenen Therapiezyklus eine Diarrhoe entwickelt haben. Patienten der Interventionsgruppe erhielten 0,1 mg Octreotid s.c. 15 Minuten oder sechs Stunden nach Applikation der Chemotherapie. Patienten der Kontrollgruppe wurde Kochsalzlösung nach dem gleichen Schema verabreicht. Als primärer Studienendpunkt wurde die Inzidenz der Diarrhoe, definiert als  $\geq 2$  flüssige Stuhlgänge pro Tag, erfasst. Die Studie wurde mit dem Evidenzniveau 1b- (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

#### Ergebnisdarstellung

Patienten, die mit Octreotid behandelt wurden, erlebten signifikant weniger häufig eine Diarrhoe als Patienten, denen ein Placebo verabreicht wurde (OR: 0,02; 95 % KI: 0,00-0,14) (Abb. 25).



**Abbildung 25: Inzidenz der Diarrhoe nach Behandlung mit Octreotid**

### Octreotid vs. Loperamid

#### *Beschreibung und Evidenzklassifizierung*

Zur Therapie der CID wurden vier Studien gefunden und ausgewertet, die die Behandlung Octreotid versus Loperamid vergleichen [100-103]. Hinsichtlich des primären Studienendpunktes, der „Complete Treatment Response“, definiert als komplettes Ansprechen nach Gabe der Medikation, wurden die Studien von Cascinu et al., Gebbia et al. und Nikou et al. in die Auswertung aufgenommen. In alle drei Studien wurden Patienten mit Tumoren unterschiedlicher Genese und unter verschiedenen Chemotherapieregimen (überwiegend 5-FU-haltig) aufgenommen. Die Patienten erhielten Octreotid in unterschiedlichen Dosierungen von 2x 0,1 mg/d s.c. für drei Tage (Cascinu et al.), 3x 0,5 mg/d s.c. bis zum kompletten Ansprechen (Gebbia et al.) und 0,1 mg s.c. alle acht Stunden (Nikou et al.). Ebenso wurde Loperamid in unterschiedlichen Dosierungen oral verabreicht: 4 mg/d initial, danach 2 mg alle sechs Stunden für drei Tage (Cascinu et al.), dreimal 4 mg/d bis zum kompletten Ansprechen und 2 mg alle sechs Stunden (Nikou et al.). Alle drei Studien waren, bedingt durch die unterschiedlichen Applikationswege der verabreichten Medikamente, nicht verblindet und wurden mit dem Evidenzniveau 2b- (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

Geller et al. definierten als primären Studienendpunkt das Therapieansprechen „Major Response“ als Besserung der Diarrhoe um  $\geq 50\%$  des ursprünglichen Stuhl-Volumens. Patienten der Octreotidgruppe erhielten 150  $\mu\text{g}$  Octreotid über 24 Stunden über parenterale Nährlösung oder 250 ml Kochsalzlösung. Loperamid wurde oral gegeben in einer Dosierung von 4 mg alle sechs Stunden über 48 Stunden. Aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener Patienten (N = 36) und fehlender Verblindung wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 2b- (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

#### *Ergebnisdarstellung*

Die Studien von Cascinu et al., Gebbia et al. und Nikou et al. wurden gemeinsam gepoolt: Patienten, die Octreotid erhielten, hatten ein signifikant höheres Therapieansprechen als Patienten,

ten, die Loperamid erhielten (OR: 20,90; 95 % KI: 6,21-70,26). In der Studie von Geller et al. hatten Patienten die Loperamid erhielten ein signifikant höheres Therapieansprechen als Patienten, die Octreotid erhielten (OR: 0,10; 95 % KI: 0,01-0,98) (Abb. 26). Die vier beschriebenen Studien konnten aufgrund der relativ hohen statistischen Heterogenität ( $I^2 = 85\%$ ) nicht gemeinsam gepoolt werden. Gründe dafür sind die unterschiedlichen Dosierungen von Octreotid und die unterschiedliche Definition des primären Studienendpunktes.

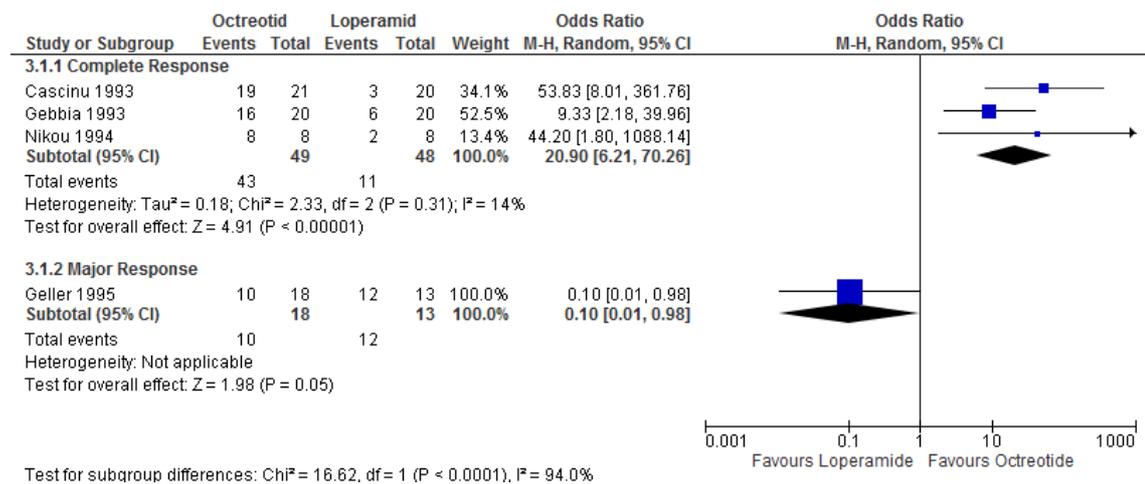


Abbildung 26: Therapieansprechen der Diarrhoe nach Gabe von Loperamid bzw. Octreotid

#### 4.2.3 Prävention der Radiotherapie-induzierten Diarrhoe

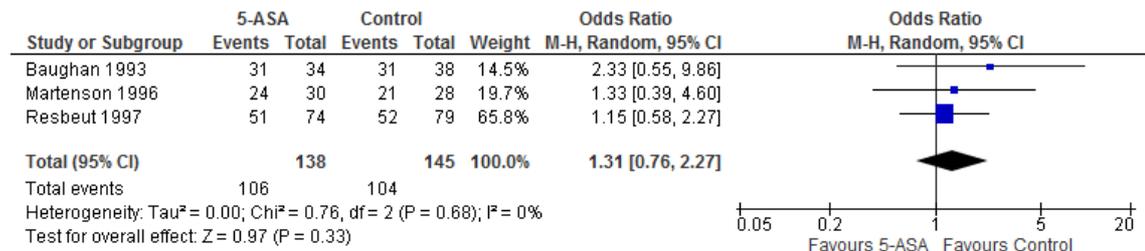
##### 5-Aminosalicylsäure (5-ASA, Mesalazin)

###### Beschreibung und Evidenzklassifizierung

Zur Prävention der RID mit 5-ASA bzw. einer Prodrug (Olsalazin, Martenson et al.) bei Patienten mit Karzinomen des Rektums, der Prostata, des Uterus, der Zervix und der Blase wurden drei Studien ausgewertet, die insgesamt 283 Patienten einschließen [104-106]. Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten eine Tagesgesamtdosierung des Wirkstoffes von 1 g (Martenson et al.), 2,4 g (Baughan et al.) bzw. 4 g (Resbeut et al.). Patienten der jeweiligen Kontrollgruppe erhielten ein Placebo. Als primärer Studienendpunkt wurde die Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade erfasst. Die Studien wurden mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet und aufgrund teilweise fehlender Dokumentation (Baughan et al.) bzw. der Verwendung von Aktivkohle als zweifelhaftes Placebo (Resbeut et al.) auf das Evidenzniveau 2b (CEBM) und 1- (SIGN) abgewertet.

### Ergebnisdarstellung

Die präventive Gabe von 5-ASA senkte nicht die Inzidenz der Diarrhoe in der Interventionsgruppe (OR: 1,31; 95 % KI: 0,76-2,27) (Abb. 27). Die Autoren zweier Studien konnten sogar eine mögliche Verschlechterung gastrointestinaler Symptome durch Gabe von 5-ASA identifizieren (Baughan et al., Martenson et al.).



**Abbildung 27: Inzidenz der Diarrhoe nach Prävention mit 5-ASA**

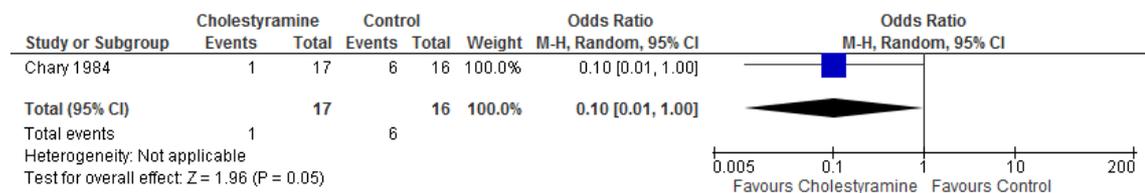
### Cholestyramin

#### Beschreibung und Evidenzklassifizierung

Zum Einsatz von Cholestyramin in der Prävention der RID wurde eine Studie ausgewertet, die insgesamt 33 Patienten unter Radiotherapie mit Karzinomen des Uterus und der Prostata einschließt [107]. Patienten beider Studienarme bekamen eine fettarme Diät mit 40 g Fett täglich. Die Interventionsgruppe erhielt zusätzlich zweimal täglich 4 g Cholestyramin, die Kontrollgruppe ein Placebo. Als Studienendpunkt wurde die Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade erfasst. Die Studie wurde aufgrund der geringen Patientenzahl mit dem Evidenzniveau 2b (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

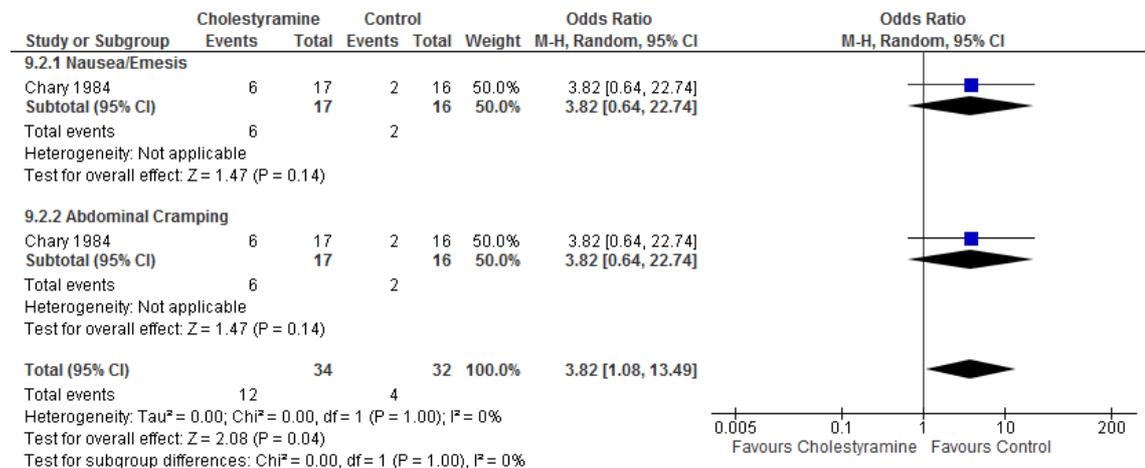
### Ergebnisdarstellung

Patienten, die zusätzlich zu einer fettarmen Diät Cholestyramin erhielten, litten signifikant weniger häufig an einer Diarrhoe als Patienten der Placebogruppe (1/17 [5,8 %] vs. 6/16 [37,5 %]; OR: 0,10; 95 % KI: 0,01-1,00) (Abb. 28).



**Abbildung 28: Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade nach Prävention mit Cholestyramin**

Jedoch war die Häufigkeit der Nebenwirkungen (Nausea/Emesis: 6/17 [35,3 %] vs. 2/16 [12,5 %], abdominelle Krämpfe: 6/17 [35,3 %] vs. 2/16 [12,5 %]) in der Cholestyramin Gruppe signifikant erhöht (OR: 3,82; 95 % KI: 1,08-13,49) (Abb. 29).



**Abbildung 29: Inzidenz aufgetretener Nebenwirkungen nach Prävention mit Cholestyramin**

## Glutamin

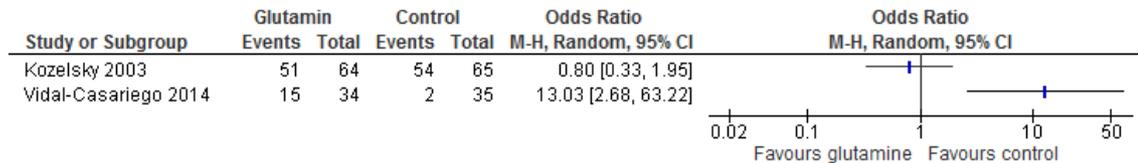
### Beschreibung und Evidenzklassifizierung

Zum Einsatz von Glutamin zur Prävention der RID wurden zwei Studien ausgewertet, die insgesamt 198 Patienten mit gynäkologischen Tumoren und Karzinomen des Rektums und der Prostata einschließen [108, 109]. In der Studie von Kozelsky et al. erhielten Patienten der Interventionsgruppe zweimal täglich 4 g Glutamin oral beginnend am ersten oder zweiten Tag der Radiotherapie bis einschließlich zwei Wochen nach Radiotherapie. Die Kontrollgruppe erhielt nach dem gleichen Schema ein Placebo. Als primärer Studienendpunkt wurde die Inzidenz und Schwere der Diarrhoe erfasst. Die Studie wurde mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet. Patienten der Interventionsgruppe der Studie von Vidal-Casariago et al. erhielten dreimal täglich jeweils 10 g Glutamin, beginnend drei Tage vor der Radiotherapie bis zum Ende der Behandlung. Patienten der Kontrollgruppe erhielten nach dem gleichen Schema Casein als Placebo. Als Studienendpunkt wurde die Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade erfasst, klassifiziert nach den Kriterien der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Die Studie wurde ebenfalls mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet.

### Ergebnisdarstellung

Die Studien konnten aufgrund einer relativ hohen statistischen Heterogenität von  $I^2 = 89\%$  nicht gepoolt werden. Ursächlich hierfür könnte unter anderem das unterschiedliche Dosierungsschema des Glutamins sein. In der Studie von Kozelsky et al. konnte die Inzidenz der Diar-

rhoe aller Schweregrade (OR: 0,80; 95 % KI: 0,33-1,95) (Abb. 30) und insbesondere der Schweregrade 3-4 (OR: 0,13; 95 % KI: 0,47-2,70) nicht signifikant reduziert werden. In der Studie von Vidal-Casariago et al. war die Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade bei Patienten der Kontrollgruppe signifikant niedriger als bei Patienten der Interventionsgruppe (OR: 13,03; 95 % KI: 2,68-63,22) (Abb. 30).



**Abbildung 30: Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade nach Prävention mit Glutamin**

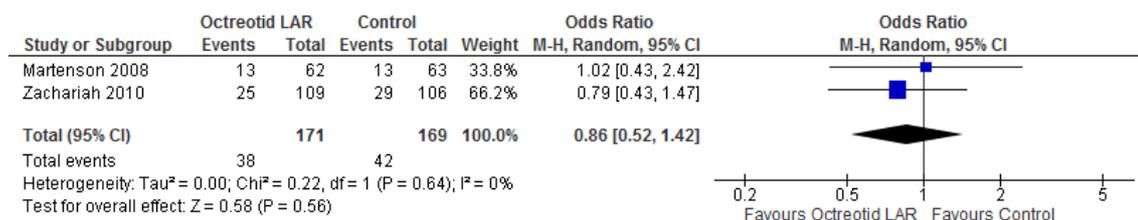
**Octreotid-LAR**

*Beschreibung und Evidenzklassifizierung*

Zum präventiven Einsatz des lang wirksamen Octreotids (Octreotid-LAR) bei Patienten mit RID wurden zwei Studien ausgewertet, die insgesamt 340 Patienten mit rektalen und gynäkologischen Karzinomen einschließen [110, 111]. Patienten der Interventionsgruppe erhielten 100 µg Octreotid s.c. am ersten Tag der Behandlung, gefolgt von 20 mg Octreotid-LAR i.m. an Tag 2 und Tag 29 (Martenson et al.) bzw. 4-7 Tage vor Beginn der Radiotherapie und an Tag 22±3 30 mg Octreotid-LAR i.m. (Zachariah et al.). Patienten der jeweiligen Kontrollgruppen erhielten ein Placebo nach dem gleichen Schema. Als primäre Studienendpunkte wurden die Inzidenz und der Schweregrad der Diarrhoe erfasst. Beide Studien wurden mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet.

*Ergebnisdarstellung*

Bezüglich der Inzidenz der Diarrhoe Grad 3 und 4 hatte die Interventionsgruppe gegenüber der Placebogruppe keinen signifikanten Vorteil (OR: 0,86; 95 % KI: 0,52-1,42) (Abb. 31).



**Abbildung 31: Inzidenz der Diarrhoe Grad 3-4 nach Prävention mit Octreotid-LAR**

## Probiotika

### *Beschreibung und Evidenzklassifizierung*

Zur Gabe von Probiotika bei der Prävention der RID wurden fünf Studien ausgewertet, die insgesamt 856 Patienten unter Radiotherapie des unteren Abdomens einschließen [112-114, 116, 138]. Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten Präparate mit lebenden Bakterienstämmen in unterschiedlicher Dosierung und über unterschiedlich lange Zeiträume. Patienten der Kontrollgruppe wurde ein entsprechendes Placebo verabreicht (Ausnahme: Salminen 1988). Eine detaillierte Beschreibung der Medikation der Interventions- und Kontrollgruppe ist den Evidenztabelle im Anhang (Anlage 4) zu entnehmen. Als gemeinsamer Studienendpunkt wurde die Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade (Salminen et al., Delia et al., Giralt et al.) und insbesondere der Schweregrade 3-4 (Delia et al., Giralt et al., Chitapanarux et al.) erfasst. Sekundärer Endpunkt war die Verwendung eines Antidiarrhoikums zur Therapie bei stattgehabter Diarrhoe (Salminen et al., Urbancsek et al., Giralt et al., Chitapanarux et al.). Die Studien von Giralt et al. und Chitapanarux et al. wurden mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet. Aufgrund fehlender Studiendaten wurden die Studien von Urbancsek et al. und Delia et al. auf das Evidenzniveau 1b- (CEBM) und 1+ (SIGN) abgewertet. Die Studie von Salminen et al. wurde wegen der geringen Patientenzahl (N = 24) und der fehlenden Verblindung mit dem Evidenzniveau 2b- (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

### *Ergebnisdarstellung*

Die Metaanalyse der Studien weist eine hohe statistische Heterogenität auf ( $I^2 = 64-96\%$ ), weshalb die vorliegenden Studien nicht gemeinsam gepoolt werden können. Als Ursache wird die starke Variation der Studienmedikation der Einzelstudien in Bezug auf Dosierung und Art der verabreichten Bakterienkultur/en angenommen. Bezüglich der Inzidenz der Diarrhoe, der Inzidenz der Grad 3-4 Diarrhoe und der Verwendung von Diarrhoe-Medikamenten kann keine zusammenfassende Bewertung gegeben werden (Abb. 32).

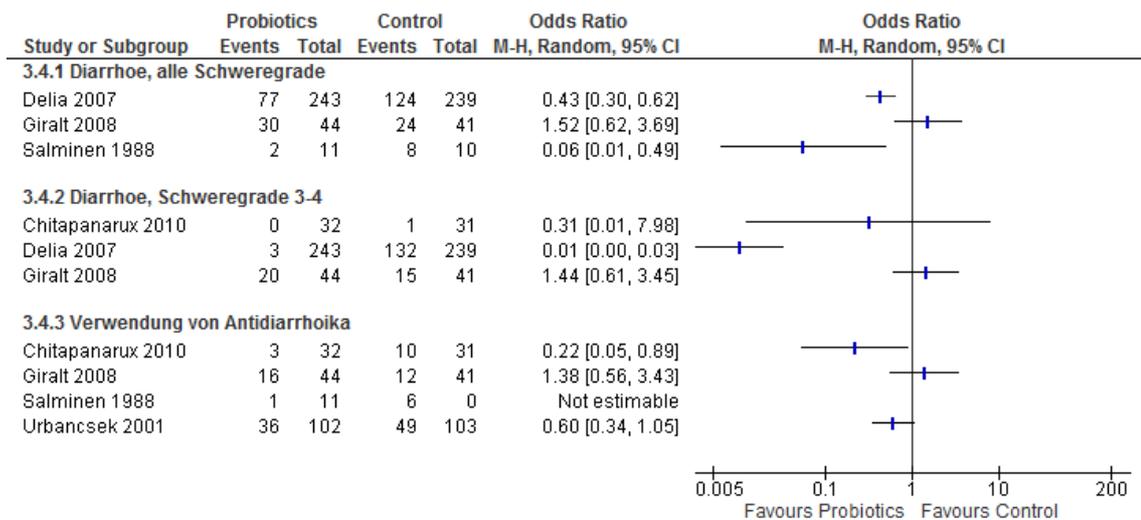


Abbildung 32: Inzidenz Diarrhoe/Gebrauch Antidiarrhoika nach Prävention mit Glutamin

### Flohsamenschalen (Psyllium)

#### Beschreibung und Evidenzklassifizierung

Zur Prävention der RID mit Psyllium bei Patienten mit gynäkologischen Tumoren und Karzinomen der Prostata wurde eine Studie ausgewertet, die insgesamt 60 Patienten einschließt [117]. Patienten der Interventionsgruppe erhielten Psyllium (keine Angaben zur Dosierung), der Kontrollgruppe wurde kein Placebo verabreicht. Als Studienendpunkte wurden ein nicht-validiertes Diarrhoe-Grading und die Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade erfasst. Aufgrund mangelhafter Studiendurchführung (keine Verblindung, mangelhafte Darstellung der Intervention, Verwendung einer nicht-validierten Skala) wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 2b- (CEBM) und 2- (SIGN) bewertet.

#### Ergebnisdarstellung

Die Inzidenz der Diarrhoe ist bei Patienten der Interventionsgruppe signifikant niedriger als bei Patienten der Kontrollgruppe (OR: 0,30; 95 % KI: 0,09-1,00) (Abb. 33).

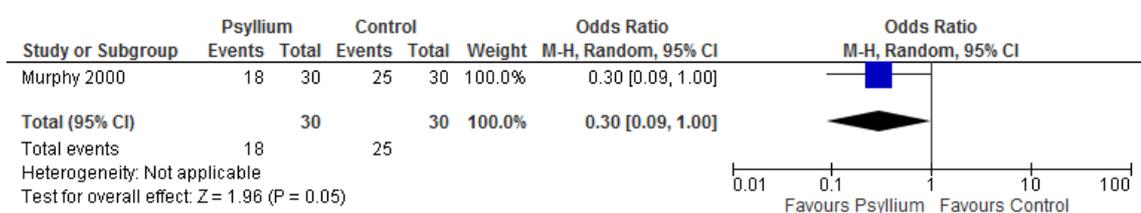


Abbildung 33: Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade nach Prävention mit Psyllium

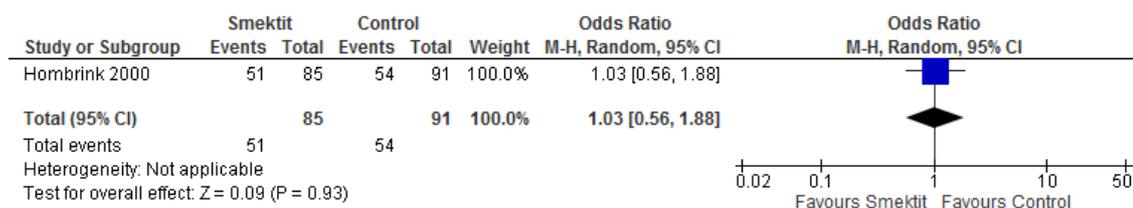
## Smektit

### Beschreibung und Evidenzklassifizierung

Zum Einsatz von Smektit zur Prävention der RID bei Patienten mit Bestrahlung des Bauch- und Beckenbereiches wurde eine Studie ausgewertet, die insgesamt 176 Patienten einschließt [54]. Patienten der Interventionsgruppe erhielten zweimal täglich 6 mg Smektit, Patienten der Kontrollgruppe erhielten ein entsprechendes Placebo. Als Hauptzielkriterium wurde der Zeitraum bis zum Auftreten einer bestrahlungsinduzierten Diarrhoe, definiert als  $\geq 3$  breiige Stühle pro Tag, erfasst. Die Studie wurde mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet.

### Ergebnisdarstellung

Die Verabreichung von Smektit konnte das Auftreten der Diarrhoe in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant verringern (OR: 1,03; 95 % KI: 0,56-1,88) (Abb. 34). Der mediane Zeitraum bis zum Auftreten der bestrahlungsinduzierten Diarrhoe war bei Patienten der Interventionsgruppe ebenfalls nicht signifikant geringer als bei Patienten der Kontrollgruppe (20 d; 95 % KI: 17-32 d vs. 18 d; 95 % KI: 15-26 d).



**Abbildung 34: Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade nach Prävention mit Smektit**

## Sucralfat

### Beschreibung und Evidenzklassifizierung

Zur Prävention der RID mit Sucralfat bei Patienten mit Karzinomen des Beckens und gynäkologischen Tumoren wurden drei Studien ausgewertet (N = 234) [53, 118, 119]. Patienten der Interventionsgruppe erhielten 4x täglich 2 g Sucralfat über den gesamten Zeitraum der Radiotherapie (Henriksson et al. 1990) bzw. 6x täglich 1 g Sucralfat Granulat zwei Wochen nach Beginn der Radiotherapie für insgesamt sechs Wochen (Henriksson et al. 1992) bzw. alle sechs Stunden 500 mg Sucralfat bis zum Ende der Therapie oder bis zum Auftreten einer schweren Diarrhoe (Martenson et al.). Patienten der Kontrollgruppe erhielten jeweils ein entsprechendes Placebo, die Studie von Henriksson et al. 1990 war offen randomisiert und nicht placebo-kontrolliert. Als Hauptzielkriterium wurde die Inzidenz der bestrahlungsinduzierten Diarrhoe aller Schweregrade erfasst. Die Studien von Henriksson et al. 1992 und Martenson et al. wur-

den mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet. Aufgrund der geringen Patientenzahl und fehlender Verblindung wurde die Studie von Henriksson et al. 1990 mit dem Evidenzniveau 2b- (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

### Ergebnisdarstellung

Während bei Henriksson et al. 1992 die Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade signifikant reduziert werden konnte (OR: 0,20, 95 % KI: 0,07-0,60), hatte die Gabe von Sucralfat in den beiden anderen Studien und im Gesamteffekt keinen signifikanten Effekt auf die Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade (OR: 0,58; 95 % KI: 0,17-1,99) (Abb. 35). Insbesondere das Auftreten von Diarrhoen der Schweregrade 3-4 konnte nicht wirksam verhindert werden (Martenson et al., OR: 0,98; 95 % KI: 0,39-2,47) (Abb. 35). Überdies berichten Martenson et al. eine Verschlechterung gastrointestinaler Symptome.

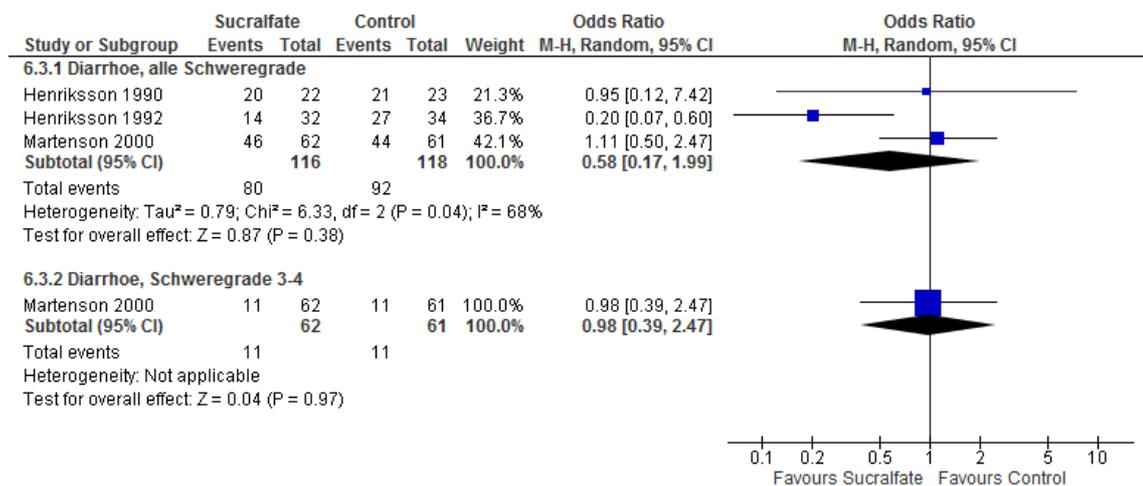


Abbildung 35: Inzidenz der Diarrhoe nach Prävention mit Sucralfat

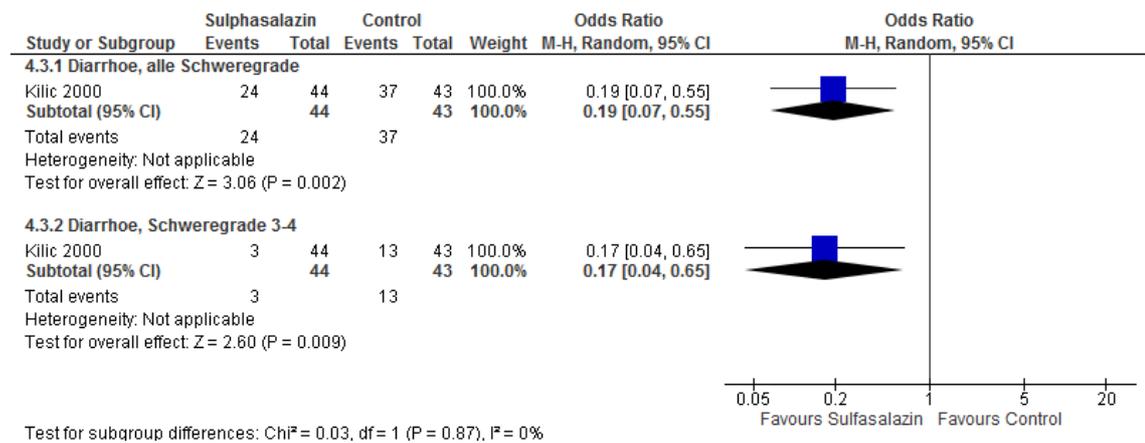
### Sulfasalazin

#### Beschreibung und Evidenzklassifizierung

Zum Einsatz von Sulfasalazin in der Prävention der RID bei Patienten mit Karzinomen des Beckens wurde eine Studie ausgewertet, die insgesamt 87 Patienten einschließt [120]. Patienten der Interventionsgruppe erhielten zweimal täglich zwei Tabletten á 500 mg Sulfasalazin, Patienten der Kontrollgruppe bekamen ein entsprechendes Placebo. Als primärer Studienendpunkt wurde die Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade erfasst. Die Studie wurde mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet.

*Ergebnisdarstellung*

Die Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade (OR: 0,19, 95 % KI: 0,07-0,55) und insbesondere der Schweregrade 3-4 (OR: 0,17; 95 % KI: 0,04-0,65) war in der Interventionsgruppe signifikant erniedrigt (Abb. 36).



**Abbildung 36: Inzidenz der Diarrhoe nach Prävention mit Sulfasalazin**

#### 4.2.4 Therapie der Radiotherapie-induzierten Diarrhoe

##### Loperamid

###### *Beschreibung und Evidenzklassifizierung*

Zur Therapie der bestrahlungsinduzierten Diarrhoe mit Loperamid wurde eine randomisierte Cross-over Studie von Yeoh et al. gefunden und ausgewertet, die insgesamt 18 Patienten mit Karzinomen des Urogenitalsystems einschließt [121]. Die Patienten erhielten während des Bestrahlungszeitraums zunächst für 14 Tage 2x täglich 3 mg Loperamid und anschließend, nach einer 14 tägigen Wash-out Phase, ein Placebo nach demselben Schema. Als Endpunkt wurde die mittlere Stuhlfrequenz im Zeitraum von drei Tagen erfasst. Aufgrund der geringen Patientenzahl wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 2b (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

###### *Ergebnisdarstellung*

Die mittlere Stuhlfrequenz innerhalb von drei Tagen war zum Zeitpunkt der Loperamid-Gabe signifikant geringer als zum Zeitpunkt der Gabe des Placebos (MD: -2,25; 95 % KI: -4,26-(-0,24)) (Abb. 37).

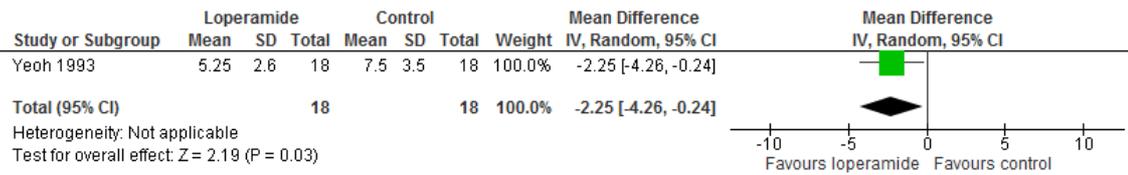


Abbildung 37: Mediane Stuhlfrequenz/3d nach Gabe von Loperamid bzw. Placebo

**Octreotid**

*Beschreibung und Evidenzklassifizierung*

Zur Therapie der RID mit Octreotid vs. Diphenoxylat und Atropin wurde eine Studie von Yavuz et al. ausgewertet, die insgesamt 61 Patienten unter Radiotherapie des Beckens einschließt [122]. Die Patienten der Octreotid-Gruppe erhielten 3x täglich 100 µg Octreotid s.c., die andere Gruppe erhielt 4x täglich 2,5 mg Diphenoxylat und Atropin oral. Als primäre Studienendpunkte wurden das Ansprechen der jeweiligen Therapie und die ungewollte Unterbrechung der Radiotherapie infolge einer Diarrhoe erfasst. Aufgrund fehlender Verblindung wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 1b- (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

*Ergebnisdarstellung*

Patienten der Interventionsgruppe sprachen signifikant häufiger auf die Therapie mit Octreotid an als Patienten der Kontrollgruppe (OR: 0,11; 95 % KI: 0,03-0,39) (Abb. 38).

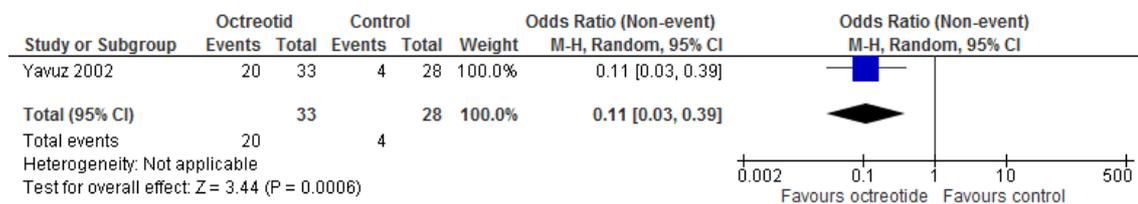


Abbildung 38: Komplettes Ansprechen nach Therapie mit Octreotid bzw. Kontrolle

Zudem mussten Patienten der Interventionsgruppe signifikant weniger häufig ihre Therapie aufgrund einer Diarrhoe unterbrechen als Patienten, denen Diphenoxylat und Atropin verabreicht wurde (OR: 0,19; 95 % KI: 0,06-0,61) (Abb. 39).

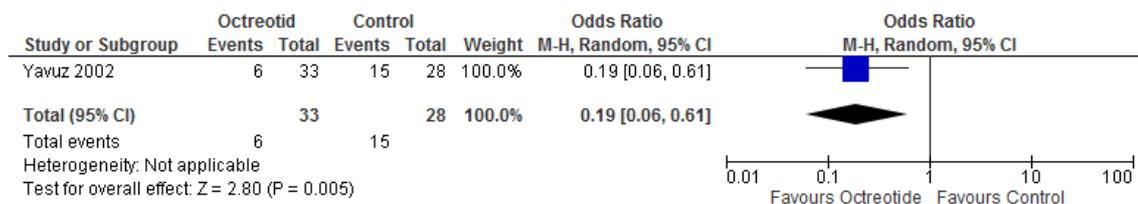


Abbildung 39: Therapieunterbrechung aufgrund Diarrhoe nach Therapie mit Octreotid

## 5 Diskussion

In der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit werden Präventions- und Therapieeffekte einzelner Studien zusammengefasst und bewertet. Die vorliegende Dissertationsschrift wurde im Rahmen der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ innerhalb des Leitlinienprogramms Onkologie mit Unterstützung der Deutschen Krebshilfe angefertigt und gibt einen Literaturüberblick zur Prävention und Therapie der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe im Sinne der durchgeführten de novo Recherche.

### 5.1 Diskussion der Methodik

Mit Hilfe einer ausführlichen Suchstrategie wurden in vier Datenbanken Studien für die Erstellung der vorliegenden Übersichtsarbeit recherchiert. Die gleichzeitige Suche in mehreren Datenbanken ermöglichte eine weitgehend umfassende Darstellung der vorhandenen Literatur und minimierte das Risiko eines Publikationsbias. Im Nachhinein wurden insgesamt fünf Studien ausgeschlossen [126-128, 130, 139], die nicht in englischer oder deutscher Sprache veröffentlicht wurden. Da aufgrund des Abstracts keine endgültige Bewertung der Qualität und Eignung dieser Studien vorgenommen werden konnte, ist unklar, als wie groß der Effekt dieses Publikationsbias gewertet werden muss. Ein generelles Problem bei der Literatursuche ist, dass Studien mit negativen oder nicht signifikanten Ergebnissen von den Autoren häufiger nicht zur Veröffentlichung eingereicht werden, bzw. von den Journals nicht veröffentlicht werden [140]. Nicht-publizierte Studien und vorab in Studienregistern angemeldete Studien wurden bei der Literatursuche ebenfalls nicht berücksichtigt. Aufgrund der geringen Anzahl an Studien, die für einzelne untersuchte Substanzen gefunden wurden, konnte kein Funnel Plot zum Ausschluss eines Publikations-Bias erstellt werden. In die Auswertung wurden nur randomisierte Studien aufgenommen, da hier von einer Vergleichbarkeit von Interventions- und Kontrollgruppe ausgegangen werden kann. Die Auswertung der Studiendaten und die Bewertung der vorliegenden Evidenz wurden von der Doktorandin Camilla Leithold sowie von Dr. med. Franziska Jahn und Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt durchgeführt. Alle Autoren arbeiteten unabhängig und bezüglich der untersuchten Substanzen bestand kein Interessenskonflikt. Die Studien wurden nur zusammengefasst und ausgewertet, wenn die statistische Heterogenität  $I^2 \leq 75\%$  betrug. Dieser Wert wurde innerhalb der S3-Leitlinien-Arbeitsgruppe als „beträchtliche Heterogenität“ definiert und entspricht auch den Empfehlungen des Cochrane Handbuchs [141].

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertationsschrift wurden im Rahmen der Leitlinienarbeit von den Mitgliedern der Arbeitsgruppen (Mandatsträger und Experten der einzelnen Fachgesellschaften bzw. Arbeitsgruppen) „Tumorthherapie-induzierte Diarrhoe“ und „Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie“ intensiv vorab diskutiert und die daraus resultierenden Empfehlungen wurden in der abschließenden Konsensuskonferenz von allen Mandatsträgern unter methodischer Moderation durch Herrn Dr. med. Markus Follmann (Leitlinienprogramm der DKG) und Dr. med. Monika Nothacker (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)) nach erneuter Diskussion konsentiert.

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

Zur Prävention und Therapie der Chemotherapie- und Radiotherapie-induzierten Diarrhoe wurden Studien mit verschiedenen Medikamenten durchgeführt, wobei selten mehr als eine randomisiert kontrollierte Studie zu einer spezifischen Substanz publiziert wurde. Darüber hinaus sind die von den Autoren gewählten Outcome-Parameter i.d.R. nicht einheitlich und vergleichbar. Zur Einteilung der Diarrhoe nach Schweregrad wurde beispielsweise sowohl das Grading nach NCI-CTCAE [142] als auch nach Einteilung der WHO [143] angewandt. Die Gratings unterscheiden sich stark in Bezug auf die Beurteilung des Schweregrades nach stattgehabter Diarrhoe. Das Grading der WHO ist im Vergleich zum Grading der NCI wesentlich ungenauer und lässt zur Beurteilung der Schwere der Diarrhoe einen zu großen Ermessensspielraum. Die Zusammenfassung einzelner Studienergebnisse wurde daher teilweise erschwert. Im Folgenden werden die Ergebnisse für Prävention und Therapie der Chemotherapie- und der Radiotherapie-induzierten Diarrhoe diskutiert.

### **5.2.1 Chemotherapie-induzierte Diarrhoe**

Die Ergebnisse der dargestellten Studien beziehen sich zu einem großen Teil auf die spät einsetzende Irinotecan-induzierte Diarrhoe. Dies muss bei der Übertragung der Studienergebnisse auf andere Zytostatika berücksichtigt werden.

#### **Prävention der Chemotherapie-induzierten Diarrhoe**

Zur Prävention der CID wurden insgesamt 26 Studien gefunden und ausgewertet. Es wurden 16 Substanzen beschrieben, die zur Prävention der Diarrhoe eingesetzt wurden. Mit Ausnahme von Glutamin wurde pro Substanz nur eine randomisiert kontrollierte Studie mit in den meisten Fällen kleinen Patientenfallzahlen gefunden. Derzeit existiert keine Substanz, die sicher zur Prävention der CID angewandt werden kann. Eine Ausnahme ist die Verwendung von Synbiotika, die im Rahmen eines ganzheitlichen Therapiekonzeptes und unter strenger Abwägung von

Nutzen und Risiko erwogen werden kann. Der potentielle Einsatz von Synbiotika in dieser Indikation spiegelt sich auch in der S3-Leitlinie Magenkarzinom wieder [144].

Die optimale Substanz zur Prävention der CID sollte gut verträglich sein, hat ein geringes Nebenwirkungsprofil und beeinträchtigt durch Interaktionen nicht die Wirksamkeit des Zytostatikums. Bei der Verwendung des Perkutanzpflasters **AGI004** mit dem Wirkstoff Mecamylamin konnte eine hohe Compliance in beiden Studienarmen festgestellt werden, außerdem wurden keine Interventions-spezifischen Nebenwirkungen berichtet. Jedoch blieb ein signifikanter Effekt in der Prävention der CID aus. Da pro Studienarm nur 32 Patienten eingeschlossen wurden, könnte die präventive Wirkung des Pflasters möglicherweise in einer Studie mit größeren Patientenzahlen eruiert werden. Mecamylamin wurde in Studien zur Raucherentwöhnung eingesetzt, als Nebenwirkungen traten Obstipation, Hypotonie und Schwindel auf [145, 146]. In geringer Dosierung wirkt Mecamylamin hypotensiv und hemmt als selektiver Antagonist enterischer Neuronen die Darmmotilität [147].

Die Ergebnisse der Studie von Karthaus et al. zur Prävention der CID mit **Budesonid** erreichten ebenfalls keine statistische Signifikanz, obwohl die Inzidenz der Diarrhoe bei Patienten der Interventionsgruppe tendenziell geringer war als bei Patienten der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis unterscheidet sich von dem Ergebnis der Studie von Lenfers et al., die Budesonid als Rescue-Medikament nach Therapieversagen von Loperamid testeten [148]. Es wird vermutet, dass aufgrund eines unterschiedlichen Pathomechanismus der präventive nicht mit dem therapeutischen Einsatz des Medikamentes verglichen werden kann [73]. Das synthetische Steroid Budesonid wirkt topisch im Darm, wo es die Funktion der Darmmukosa wieder herstellt und die Absorption von Flüssigkeit begünstigt. Es wird zur Therapie inflammatorischer Darmerkrankungen angewendet. Eine Empfehlung zugunsten Budesonids konnte nicht ausgesprochen werden.

Der Enkephalinase-Inhibitor **Racecadotril** stoppt den endogenen Enkephalin-Abbau. Enkephaline wirken als endogene Opioide im Gastrointestinaltrakt antisekretorisch, durch Gabe von Racecadotril wird deren Halbwertszeit erhöht. Seit 2004 ist Racecadotril in Deutschland zur Behandlung der akuten Diarrhoe bei Säuglingen und Kindern, seit 2008 auch für die Behandlung Erwachsener zugelassen. In einem RCT wurde festgestellt, dass Patienten, die Racecadotril erhielten, weniger abdominale Beschwerden und Obstipation hatten als Patienten, die zur Therapie der akuten Diarrhoe Loperamid erhielten [149]. Die Wirksamkeit beider Therapie gilt jedoch als vergleichbar [150, 151]. In der Prävention der CID konnte diese Wirksam-

keit nicht bestätigt werden, sodass keine Empfehlung zugunsten Racecadotriils ausgesprochen wurde. Der therapeutische Einsatz könnte in zukünftigen Studien jedoch untersucht werden.

Die Verwendung von **Calciumaluminosilikat** (Heilerde) gilt ebenfalls als frei von Nebenwirkungen und im Tierversuch konnte die Inzidenz der Diarrhoe nach anthrazyklinhaltiger Chemotherapie signifikant reduziert werden [152]. Jedoch konnte dieser Effekt in der Humanstudie von Kee et al. nach Verabreichung einer Irinotecan-haltigen Chemotherapie nicht bestätigt werden. Calciumaluminosilikat wird zur Bindung von Gift- und Bitterstoffen verwendet. Es wird unter anderem zur Abschwächung einer Aflatoxin-Vergiftung eingesetzt, da es im Gastrointestinaltrakt an die Dicarboxylgruppe des Aflatoxin bindet. Da der toxische Irinotecan-Metabolit SN38 ebenfalls eine Dicarboxylgruppe besitzt, stand die Vermutung nahe, dass die orale Gabe von Calciumaluminosilikat möglicherweise das Auftreten Irinotecan-induzierter Diarrhoen verhindert oder dessen Schwere reduziert. Eine Empfehlung zugunsten Calciumaluminosilikats konnte damit nicht ausgesprochen werden.

Middleton et al. untersuchten die Wirksamkeit des Immunsuppressivums **Cyclosporin A** in der Prävention der CID. Cyclosporin A wirkt über die Bindung und Hemmung der kanalikulären Transportproteine der Leber, ABCC2 und ABCB1, die für den Transport von Irinotecan und dessen Stoffwechselprodukten SN38 und SN38G zuständig sind. Freies SN38 ist enterotoxisch und gilt als Ursache der Irinotecan-induzierten Diarrhoe. Die Inzidenz der Diarrhoe in der Interventionsgruppe konnte nicht gesenkt werden, jedoch wurde ein Anstieg der Inzidenz schwerer Neutropenien festgestellt. Cyclosporin A hat ein breites Nebenwirkungsspektrum [153] und erfüllt daher nicht die Kriterien einer optimalen präventiven Maßnahme. Von der Verwendung von Cyclosporin A in Kombination mit Irinotecan ist abzuraten. Weitere Studien, die die pharmakologische Modulation von Irinotecan mit Hilfe von Cyclosporin A im Hinblick auf gastrointestinale Toxizität untersuchen, scheinen nicht vertretbar [75].

**Enkephalin BW942C** ist ein Enkephalin-ähnliches Peptid und wirkt bereits in relativ geringer Dosierung über die Stimulation des Opiat-Rezeptors verlangsamernd auf die Darmperistaltik [154]. In der angeführten Studie konnte die präventive Wirksamkeit des Enkephalins nachgewiesen werden [76]. Seit Veröffentlichung dieser Studie finden sich jedoch keine weiteren Studien, die diese Ergebnisse bestätigen oder widerlegen. Aus diesem Grund kann keine abschließende Bewertung erfolgen. Enkephalin BW942C ist derzeit weder in Deutschland noch in der Schweiz oder Österreich zugelassen, sodass dieses Medikament nicht in die S3-Empfehlungen aufgenommen wurde.

Die Aminosäure **Glutamin** stellt für Zellen mit hoher Umsatzrate, wie etwa Enterozyten, einen Hauptenergieträger dar und ist unter anderem für die Integrität des Darmes verantwortlich [155]. Zur Verwendung von Glutamin wurden insgesamt elf Studien gefunden, sechs Studien wurden in die Metaanalyse eingeschlossen. Die Studien sind in Bezug auf die eingeschlossenen Tumorentitäten und die Verabreichung der Studienmedikation (oral und parenteral) sehr heterogen. Die Studien wurden anhand gemeinsamer Outcome-Parameter zusammengefasst. Für die untersuchten Outcomes, Dauer der Diarrhoe und Diarrhoe-Score, konnte kein signifikanter Vorteil des präventiven Einsatzes von Glutamin festgestellt werden, weder für die orale noch für die parenterale Applikation. In einer Metaanalyse von Sun et al. wurde ein positiver Effekt von Glutamin auf die Dauer der Diarrhoe postuliert [156]. Diese widersprüchliche Aussage ist das Ergebnis methodischer Mängel bei der Interpretation der zugrunde liegenden Daten der Metaanalyse. Nach Sichtung der Primärliteratur und einer wiederholten Metaanalyse der primären Studiendaten konnte dieser Effekt daher nicht bestätigt werden. Die Verwendung von Glutamin zur Prävention der CID wird in der S3-Leitlinie nicht empfohlen.

Als **Synbiotikum** wird eine Kombination aus Probiotikum (Zubereitung lebensfähiger Mikroorganismen) und Präbiotikum (Nahrungsgrundlage für Darmbakterien, häufig nicht-verdaubare Kohlenhydrate) bezeichnet. In der Studie von Österlund et al. traten Diarrhoen der Schweregrade 3 und 4 nach Gabe einer Zubereitung aus *Lactobacillus rhamnosus* und Guarkernmehl in der Interventionsgruppe signifikant weniger häufig auf als in der Kontrollgruppe [95]. Es wurde keine andere Studie gefunden, die dieses Ergebnis unterstützen oder widerlegen konnte. Da Probiotika in seltenen Fällen die Ursache für das Auftreten einer Sepsis bei immunsupprimierten Patienten sein können [157], sollte die prophylaktische oder therapeutische Verwendung von Probiotika bzw. Synbiotika nur unter Abwägung potentieller Nebenwirkungen und nur bei immunkompetenten Patienten im Rahmen eines ganzheitlichen Therapiekonzeptes erfolgen. Diese Empfehlung findet sich in dieser Form in der konsentierten S3-Leitlinie wieder.

Zum Einsatz der **chinesischen Kräutermedizin** in der Prävention der CID wurden zwei Studien gefunden. In der Studie von Mori et al. wurde Kampo medicine Hangeshashin-to (TJ-14) eingesetzt. TJ-14 enthält Baicalin, einen  $\beta$ -Glucuronidase-Inhibitor. Die präventive Wirkung erfolgt hierbei über die Hemmung der Entstehung von enterotoxischem SN38 aus SN38G im Darmlumen [158]. Die zweite Studie untersuchte die präventive Wirksamkeit von PHY906, einer chinesischen Kräuterzubereitung, die hauptsächlich aus den 4 Kräutern *Scutellaria baicalensis* Georgi, *Paeonia lactiflora* Pall., *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. und *Ziziphus jujuba* Mill. Besteht. In der traditionellen chinesischen Medizin wird PHY906 zur Behandlung gastrointestinaler Be-

schwerden eingesetzt [97]. Für PHY906 konnte keine präventive Wirksamkeit nachgewiesen werden. Jedoch zeigte sich die präventive Gabe von TJ-14 als wirksam: Patienten der Interventionsgruppe hatten einen signifikant geringeren Diarrhoe-Score als Patienten der Kontrollgruppe. Eine positive Bewertung der Kräuterzubereitung TJ-14 kann jedoch nicht vorgenommen werden. Die ausgewertete Studie ist von minderer Qualität, da nur eine geringe Anzahl an Patienten eingeschlossen wurde (N = 41) und keine Verblindung der Teilnehmer vorgenommen wurde. Außerdem ist davon auszugehen, dass in diesem Fall ein Publikations-Bias vorliegt. Studien zur Traditionellen Chinesischen Medizin werden häufig nur im chinesisch-sprachigen Raum veröffentlicht, sodass der Auswertung dieser Metaanalyse möglicherweise andere Studien vorenthalten blieben. In der S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ wird die Verwendung chinesischer Kräutermedizin außerhalb klinischer Studien als nicht sicher bewertet, da „wiederholt Beimengungen aus Schwermetallen, Pestiziden und medizinischen Substanzen wie Corticoide(n) und Coumarine(n) gefunden“ wurden [159]. Diese Bewertung wird von einer Untersuchung von Greenpeace gestützt, die in einer Analyse chinesischer Kräuterzubereitungen beträchtliche Rückstände an Pflanzenschutzmitteln feststellten [160]. Die S3-Leitlinie hat keine Aussage zum Einsatz chinesischer Kräutermedizin bei der Prävention der CID getroffen.

Zum Einsatz von **Keratinocyten-Wachstumsfaktoren** wurden zwei Studien gefunden und in die Auswertung aufgenommen. In der Studie von Bradstock et al. wurde Palifermin eingesetzt, ein rekombinanter Keratinocyten-Wachstumsfaktor, der das Wachstum von Keratinocyten anregt [161]. Patienten, die Palifermin erhielten, hatten einen signifikant geringeren Diarrhoe-Score als Patienten der Placebo-Gruppe. Da der Schweregrad der Diarrhoe nur als sekundärer Studienendpunkt erfasst wurde, lässt das Ergebnis der Studie keine abschließende positive Bewertung zu. Die Durchführung weiterer klinischer Studien ist daher angeraten, um die klinische Relevanz von Palifermin in der Prävention der CID zu überprüfen.

Die Studie von Freytes et al. untersuchte den Einsatz von Repifermin, einer gekürzten Form des rekombinanten Keratinocyten-Wachstumsfaktors-2 (KGF-2), der die Zellproliferation und -differenzierung stimuliert [90]. Zwischen Interventions- und Kontrollgruppe konnte kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf den Schweregrad der erlebten Diarrhoe festgestellt werden. Da auch in dieser Studie die Diarrhoe nicht als primärer Endpunkt erfasst wurde, war die Fallzahl der Studie, so schlussfolgerten die Autoren, nicht darauf ausgelegt eine Signifikanz der Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des Diarrhoe-Scores herauszustellen [90]. Im Tiermodell konnte nachgewiesen werden, dass durch Gabe von Repifermin die Heilung ulzerierender oraler und gastrointestinaler Mucosa begünstigt werden kann [162]. Repifermin

besitzt derzeit keine Zulassung in Deutschland, der Schweiz oder Österreich und wurde daher in der S3-Leitlinie nicht mit einer Empfehlung berücksichtigt.

Durch die orale Gabe von **Natriumhydrogencarbonat** ( $\text{NaHCO}_3$ ) wird der pH-Wert des Stuhls erhöht [163]. Die Hypothese der Wirksamkeit ist, dass durch Alkalisierung des Stuhls der toxische Irinotecan-Metabolit SN38 im Darmlumen in seine weniger toxische Carboxylform umgewandelt wird und so das Auftreten der verzögerten Diarrhoe nach Irinotecan-Gabe abgeschwächt bzw. verhindert wird. Die Studie von Tamura et al. konnte diese Hypothese nicht bestätigen. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden ( $N = 10$ ), konnte kein signifikantes Ergebnis erzielt werden. Da ein Trend besteht und Natriumhydrogencarbonat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Irinotecan hat [163], sehen die Autoren der Studie ein großes Potential in der Prävention der CID mit Hilfe von Natriumhydrogencarbonat [91]. Weitere Studien mit einer größeren Anzahl an Patienten wären notwendig, um den prognostizierten Behandlungseffekt zu prüfen. In der S3-Leitlinie wurde keine Empfehlung für die Verwendung von Natriumhydrogencarbonat in der Prävention der CID ausgesprochen.

Durch Gabe des Antibiotikums **Neomycin** soll die Bildung der von Bakterien produzierten  $\beta$ -Glucuronidase, die im Darmlumen den inaktiven Irinotecan-Metaboliten SN38G zum toxischen Metaboliten SN38 reaktiviert, gehemmt werden. Die Studie von de Jong et al. konnte diese Hypothese nicht bestätigen. Die Autoren der Studie gehen davon aus, dass die prophylaktische Gabe des Antibiotikums in diesem Setting frei von Nebenwirkungen ist, da in einer vorangegangenen Pilotstudie keine Veränderungen der Pharmakokinetik von SN38 beobachtet werden konnten [92]. Stuhlkulturen, die während und nach der Gabe von Neomycin genommen wurden, gaben außerdem keinen Hinweis auf Neomycin-resistente Mikroorganismen, bakterielle Überbesiedlung oder Toxine [92, 164]. Dennoch bleibt die Applikation eines Antibiotikums zur Prävention der CID fraglich, da etwa 25 % aller Patienten unter Antibiotika-Therapie eine Antibiotika-assoziierte Diarrhoe erleiden [165]. Die S3-Leitlinie empfiehlt die Verwendung von Neomycin nicht.

Das Somatostatin-Analogon Octreotid gilt als effektive Behandlung der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe, weshalb die Vermutung nahe liegt, dass die lang wirksame Form **Octreotid-LAR** (Long-acting release, LAR) auch in der Prävention der Diarrhoe von Vorteil sein könnte. In der Studie von Hoff et al. konnte diese Annahme jedoch nicht bestätigt werden. Die intramuskuläre Gabe von Octreotid-LAR hatte keinen Einfluss auf Häufigkeit, Dauer oder Schwe-

re der Diarrhoe [93]. Studien zu Octreotid in der Prävention der CID wurden nicht gefunden. Obwohl sich die Gabe von Octreotid-LAR in der Prävention der CID als wirkungslos erwiesen hat, könnte die Verwendung des Medikamentes in der Therapie jedoch möglicherweise vorteilhaft sein. Rosenoff et al. berichten in Fallserien mit insgesamt 14 Patienten über die erfolgreiche Verwendung von Octreotid-LAR bei Patienten mit schwerer und refraktärer CID [166, 167]. Derzeit ist Octreotid-LAR in Deutschland für die Behandlung der Akromegalie und neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltrakts zugelassen. In der S3-Leitlinie wird Octreotid-LAR zur Prävention der CID nicht empfohlen.

Der Transforming growth factor beta 2 (**TGF- $\beta$ 2**) ist ein bioaktives Polypeptid mit Auswirkungen auf Zellwachstum und -differenzierung. Natürlicherweise kommt er im menschlichen Körper und der Muttermilch sowie in Kuhmilch vor [168]. TGF- $\beta$ 2 findet als Beimischung zu Sonden- und Trinknahrung im Rahmen der Therapie entzündlicher Darmerkrankungen bei Kindern bereits Anwendung [169]. Zur Prävention der CID wurde eine Studie von Antoun et al. ausgewertet, die einen positiven Effekt zeigte, aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener Patienten (N = 13) jedoch kein signifikantes Ergebnis erbrachte. Die Autoren der Studie vermuten jedoch, dass die Inzidenz der CID durch enterale Gabe von TGF- $\beta$ 2-haltiger Nahrungsergänzung verringert werden kann [96]. Zur Überprüfung dieser These sollten auch hier weitere randomisierte Studien mit größeren Teilnehmerzahlen durchgeführt werden. Im Tiermodell konnte TGF- $\beta$ 2 bereits erfolgreich zur Prävention der oralen Mucositis nach Gabe von 5-FU und der radiogenen Enteritis eingesetzt werden [170]. In der S3-Leitlinie wird die Verwendung von TGF- $\beta$ 2 zur Prävention der CID nicht empfohlen.

### **Therapie der Chemotherapie-induzierten Diarrhoe**

Da derzeit keine Substanz zur effektiven Prävention der Diarrhoe empfohlen werden kann, kommt der Therapie und dem Management der CID eine große Bedeutung zu. Benson et al. veröffentlichten 2004 einen Algorithmus zum Assessment und Management der CID, der in Abhängigkeit vom Schweregrad und unter Berücksichtigung begleitender Risikofaktoren diagnostische und therapeutische Maßnahmen vorschlägt (siehe Anhang, Anlage 8). Das Vorgehen hat sich mittlerweile bewährt und wird allgemein empfohlen [5, 15, 171, 172]. Benson et al. schlagen bei unkomplizierter Diarrhoe der Schweregrade 1-2 ohne zusätzliche Risikofaktoren die Therapie mit Loperamid vor. Patienten mit schwerer Diarrhoe Grad 3-4 oder Diarrhoe Grad 1-2 mit zusätzlichen Risikofaktoren (Nausea, Emesis, Krämpfe oder Fieber) sollten initial mit Octreotid behandelt werden. Ebenso ist Octreotid das Mittel der Wahl bei therapierefraktärer Diarrhoe nach Gabe von Loperamid [8]. Das kurz wirksame Somatostatin-Analogon Octreotid

ist in Deutschland zur Behandlung von funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts und der Akromegalie zugelassen. Die Verwendung als Antidiarrhoikum geschieht damit außerhalb der Zulassung (off-label use). Es wird subkutan verabreicht und wirkt über eine Verringerung der intestinalen Motilität sowie des Wasser- und Elektrolyttransportes [173]. Loperamid ist ein lokal im Darm wirksames Opioid, welches ebenfalls zur Verlangsamung der Darmperistaltik und zu verminderter Sekretion beiträgt. Im Gegensatz zu Octreotid kann Loperamid oral eingenommen werden. Es hat sich als Standardtherapie jeglicher Tumorthherapie-induzierter Diarrhoe etabliert. Zur Therapie der CID konnten nur vier RCTs ausgewertet werden, die die Behandlung Octreotid versus Loperamid vergleichen. Patienten, die Octreotid erhielten, hatten ein signifikant höheres Therapieansprechen als Patienten, die Loperamid erhielten. Diese Ergebnisse unterstützen den von Benson et al. erstellten Algorithmus zum Management der CID. Octreotid wäre das Mittel der Wahl zur Therapie der CID, da es jedoch i.d.R. dreimal täglich subkutan injiziert werden muss, erfährt die orale Gabe von Loperamid eine höhere Patientencompliance. Die DGHO-Therapieempfehlungen zu Diagnose und Management gastrointestinaler Komplikationen bei erwachsenen Krebspatienten unterstützt ebenfalls das Schema der initialen Gabe von Loperamid und der Verwendung von Octreotid als Zweitlinientherapie [172]. In der S3-Leitlinie wurde dieses Vorgehen ebenfalls in die Empfehlungen aufgenommen: Die orale Gabe von Loperamid ist bei Diarrhoen der Schweregrade 1-2 bei Patienten ohne Risikokonstellation angeraten, die Gabe von Octreotid kann bei initial schweren Diarrhoen ( $\geq 3$ ), die einer stationären Aufnahme bedürfen, in Kombination mit Loperamid erfolgen. Nicht zuletzt wird diese Therapieentscheidung auch von wirtschaftlichen Überlegungen bestimmt, da die Therapie mit Octreotid wesentlich kostenintensiver ist als die Therapie mit Loperamid.

### 5.2.2 Radiotherapie-induzierte Diarrhoe

#### Prävention der Radiotherapie-induzierten Diarrhoe

Zur Prävention der RID wurden 19 randomisiert kontrollierte Studien zu insgesamt neun Substanzen gefunden und ausgewertet. Häufig konnten zwei oder mehr Studien in einer Metaanalyse zusammengefasst werden. Auch hier existiert keine wirksame Prophylaxe zur Prävention der RID.

Als Inhibitor freier Radikale und Eicosanoide ist **5-Aminosalicylsäure** (5-ASA, Mesalazin) als Medikament zur Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen zugelassen [174, 175]. Die Inzidenz der RID konnte durch Gabe von 5-ASA jedoch nicht gesenkt werden. Die

Autoren zweier Studien berichteten überdies sogar von einer Verstärkung gastrointestinaler Symptome [104, 105]. Olsalazin, eine Prodrug des aktiven Wirkstoffes 5-ASA, führt bei gesunden Personen und bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen in bis zu 30 % der Fälle zu einer sekretorischen Diarrhoe [176]. Das Auftreten gastrointestinaler Symptome ist daher unabhängig von der eigentlichen Strahlentherapie, weshalb 5-ASA zur Prävention der RID definitiv nicht empfohlen werden kann.

**Cholestyramin** ist als Medikament zur Behandlung der Hypercholesterinämie zugelassen und wirkt über die Bindung und Ausscheidung von Gallensäuren. Bei Patienten mit RID konnte eine erhöhte Konzentration an Gallensalzen festgestellt werden [177], sodass die Vermutung nahe lag, dass die Akkumulation von Gallensalzen im Dickdarm für die Entstehung einer Diarrhoe in Folge der Radiotherapie ursächlich ist [178]. In der ausgewerteten Studie von Chary et al. konnte die Inzidenz der Diarrhoe nach Gabe von Cholestyramin signifikant gesenkt werden. Jedoch traten in der Interventionsgruppe ebenso häufiger Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und abdominelle Krämpfe auf als in der Kontrollgruppe. Diese Symptome sind als Nebenwirkung der Cholestyramin-Therapie bekannt [179]. Es wurden keine weiteren randomisiert kontrollierten Studien gefunden, die das Ergebnis der Studie von Chary et al. bestätigen oder widerlegen. Aus diesem Grund und dem bekannten Nebenwirkungsspektrum kann Cholestyramin nicht zur Prävention der RID empfohlen werden.

Zur Prävention der RID mit **Glutamin** wurden zwei Studien ausgewertet [108, 109]. Die Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade konnte durch Gabe von oralem Glutamin nicht signifikant reduziert werden. Vidal-Casariago et al. stellten überdies sogar fest, dass Patienten der Interventionsgruppe eine signifikant höhere Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade hatten als Patienten der Kontrollgruppe. Beide Studien konnten aufgrund einer statistischen Heterogenität von  $I^2 = 89\%$  und der entgegengesetzten Behandlungseffekte nicht gemeinsam ausgewertet werden. Ursächlich hierfür könnten die unterschiedlichen Dosierungen der Studienmedikation sein. Patienten der Interventionsgruppe von Kozelsky et al. bekamen täglich 8 g Glutamin (2x 4 g), während Patienten der Studie von Vidal-Casariago et al. täglich 30 g Glutamin (3x 10 g) erhielten. Kozelsky et al. nahmen an, dass die geringe Dosierung Ursache des ausbleibenden positiven Effekts des Glutamins war, da geschätzt wird, dass in Stresssituationen zusätzlich 20-40 g Glutamin benötigt werden, um die Homöostase aufrecht zu erhalten [180]. Da in der Studie von Vidal-Casariago et al. jedoch die Gabe von Glutamin die Inzidenz der Diarrhoe signifikant erhöhte, bleibt zu klären, ob es eine Frage der Dosierung ist, dass die protektiven

Effekte des Glutamins, die bislang in Tierstudien untersucht wurden [181-184], in den Humanstudien nicht repliziert werden konnten.

Eine Wirksamkeit von **Octreotid-LAR** in der Prävention der RID konnte wie bereits in den Untersuchungen zur Prävention der CID nicht nachgewiesen werden (Kapitel 5.2.1). Auch hier ist die Therapie der Diarrhoe mit Octreotid einer Prävention mit Octreotid-LAR vorzuziehen.

**Probiotika** sind Zubereitungen lebensfähiger Mikroorganismen, die eine positive Wirkung auf die Darmflora haben sollen. Es wurden insgesamt fünf Studien gefunden, die den Effekt der Probiotika in der Prävention der RID untersuchen. Die Ergebnisse der Studien waren so unterschiedlich, dass sie nicht in einer Metaanalyse zusammengefasst werden konnten ( $I^2 = 64-96\%$ ). Es ist anzunehmen, dass die verschiedenen Interventionen und die unterschiedlichen Bakterienstämme Ursache der statistischen Heterogenität der Studienergebnisse sind. Die Studien von Salminen et al., Delia et al. und Chitapanarux et al. konnten nachweisen, dass Patienten der Interventionsgruppe nach Gabe von Probiotika eine signifikant niedrigere Inzidenz der Schweregrade 3-4 (Delia et al.) bzw. aller Schweregrade (Salminen et al., Delia et al.) hatten und seltener Antidiarrhoika einnahmen als Patienten der Kontrollgruppe (Salminen et al., Chitapanarux et al.). Salminen et al. und Chitapanarux et al. verwendeten den gleichen Bakterienstamm, *Lactobacillus acidophilus*. Delia et al. verwendeten eine Zubereitung lebender Bakterien der Stämme *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* und *Streptococcus*. Die Inzidenz der RID kann mit Probiotika möglicherweise reduziert werden. Aufgrund der uneinheitlichen Studienlage kann jedoch keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen werden. Wie bereits bei der Prävention der CID mit Synbiotika erwähnt wurde, sollte auch bei der Prävention der RID die Gabe von Probiotika nur unter strenger Abwägung von Nutzen und Risiko erfolgen, da die Gabe von Probiotika mögliche Ursache einer Sepsis bei immunsupprimierten Patienten sein kann [157].

**Psyllium** (Flohsamenschalen) wird als pflanzliches Quellmittel zur Regulation der Darmtätigkeit bei Obstipation oder Diarrhoe eingesetzt [185, 186]. In der Studie von Murphy et al. konnte Psyllium die Inzidenz der RID signifikant reduzieren. Dieses Studienergebnis muss jedoch mit Vorsicht bewertet werden. Eine definitive Empfehlung zur Verwendung von Flohsamenschalen kann aufgrund mangelhafter Studiendurchführung (fehlende Verblindung, keine Angaben zu Dosierung der Studienmedikation, Toxizität und Nebenwirkungen) nicht gegeben werden. Weitere, gut durchgeführte und publizierte Studien wären hilfreich, um eine abschließende Bewertung vornehmen zu können.

Das Schichtsilikat **Smektit** hat eine hohe Wasserbindungsfähigkeit und wird nicht vom Körper resorbiert. Bei prophylaktischer Gabe soll es antidiarrhoisch wirken. Die ausgewertete Studie von Hombrink et al. konnte diese Annahme nicht bestätigen. Hombrink et al. gehen davon aus, dass der ausbleibende Effekt Ursache einer zu niedrigen Dosierung war, da in einer vorangegangenen Studie der Arbeitsgruppe ein präventiver Effekt bei einer höheren Dosierung nachweisbar war [54]. Da in dieser Studie auch Obstipation als häufige Nebenwirkung beschrieben wurde, soll in weiterführenden Studien mit Hilfe einer Anpassung der Dosierung die präventive Wirksamkeit von Smektit weiter evaluiert werden.

**Sucralfat** bildet in saurer Umgebung eine geleeartige Konsistenz aus und wird daher als Medikament zum Schutz der Magenschleimhaut und zur Behandlung des *Ulcus ventriculi* eingesetzt [187]. Die Metaanalyse der drei eingeschlossenen Studien konnte jedoch keinen signifikanten Effekt von Sucralfat in der Prävention der RID nachweisen. Martenson et al. gingen überdies sogar von einer Verstärkung gastrointestinaler Symptome aus. Sucralfat galt bisher als sicheres Medikament zur Prävention und Therapie der Mukositis nach einer Strahlentherapie [188]. Aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse und dem unbekanntem Nebenwirkungsprofil ist der Einsatz von Sucralfat zur Prävention der radiogenen Enteritis zweifelhaft.

**Sulfasalazin** ist ein Prodrug der aktiven Metabolite Sulfapyridin und 5-ASA. Es wirkt im Kolon lokal antiinflammatorisch und wird unter anderem zur Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen angewendet [189]. Die Studie von Kiliç et al. konnte eine gute Wirksamkeit in der Prävention der RID nachweisen. Außerdem wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt [120]. Da jedoch Nebenwirkungen von Sulfasalazin aus der Anwendung bei Patienten mit *Colitis ulcerosa* bekannt sind [189] und seither keine weitere Studie durchgeführt wurde, die das positive Ergebnis der eingeschlossenen Studie bestätigt, kann die Anwendung von Sulfasalazin derzeit nicht empfohlen werden.

#### **Therapie der Radiotherapie-induzierten Diarrhoe**

Zur Therapie der RID wurden zwei randomisiert kontrollierte Studien zur Therapie mit Loperamid [121] und Octreotid [122] gefunden und ausgewertet. Beide Studien konnten für die Therapie der RID mit Hilfe des jeweiligen Medikamentes eine signifikante Verbesserung der Symptome in der Interventionsgruppe erzielen. Da aufgrund der geringen Anzahl an Studien und der bisher vorliegenden unzureichenden Evidenz keine klare Empfehlung zur Therapie der RID gegeben werden kann, sei auf das Vorgehen zu Assessment und Management der CID verwiesen (Kapitel 5.2.1).

### 5.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Zur Prävention der Diarrhoe nach Chemo- oder Radiotherapie gibt es bislang keine Substanz, deren präventive Gabe uneingeschränkt empfohlen werden konnte. Die Anforderungen an ein solches Medikament sind hoch, da es bei einer guten Wirksamkeit eine gute Verträglichkeit und ein geringes Nebenwirkungsprofil aufweisen muss. Außerdem sollte die Pharmakokinetik der verabreichten Chemotherapeutika nicht beeinflusst werden [190]. Die in den ausgewerteten Studien untersuchten Substanzen waren teilweise gut verträglich und weitgehend frei von Nebenwirkungen, dafür aber ohne nennenswerte Wirksamkeit wie AGI004, Calciumaluminosilikat, Natriumhydrogencarbonat, Psyllium und Smektit. In einigen Studien wiederum konnten einzelne Substanzen die Inzidenz der Diarrhoe reduzieren, dafür war das Nebenwirkungsspektrum allerdings inakzeptabel, sodass ebenfalls keine Empfehlung zur Prävention gegeben werden konnte. Als Beispiele sind hier Cholestyramin und Sulfasalazin zu nennen. Budesonid, Octreotid LAR und Racecadotril waren in der Prävention der Diarrhoe nach Chemo- oder Strahlentherapie ebenfalls unwirksam, möglicherweise könnten diese Substanzen jedoch in der Therapie der Diarrhoe einen Stellenwert haben. Als potentielle Maßnahme zur Prävention der Chemo- und Radiotherapie-induzierten Diarrhoe kommt die Gabe von Probiotika in Frage. Probiotika konnten die Inzidenz der Diarrhoe nach Chemo- und Radiotherapie teilweise reduzieren. Des Weiteren sind bislang keine Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder schwerwiegende Nebenwirkungen für immunkompetente Patienten bekannt.

Künftige Studien sollten vor allem die Wirksamkeit von Substanzen testen, die bekanntermaßen wenige Nebenwirkungen aufweisen und die Testung von in diesem Setting kritischen Medikamenten, wie beispielsweise Cyclosporin A, außen vor lassen. In der Praxis wird die Prävention der Diarrhoe nach Chemo- oder Radiotherapie weiterhin eine untergeordnete Rolle spielen, obgleich eine sehr hohe medizinische Notwendigkeit besteht, da keine Substanz tatsächlich empfohlen werden kann. Daher kommt der Therapie der Diarrhoe nach Chemo- oder Strahlentherapie eine große Bedeutung zu. Derzeit kommen als Therapeutika hauptsächlich Loperamid und Octreotid als auch Tinctura opii zum Einsatz. Die Verwendung dieser Medikamente wird zwar kaum von Evidenz mittels RCTs gestützt, doch hat sich deren Einsatz, ebenso wie der Algorithmus zu Assessment und Management der Diarrhoe nach Benson et al. [8] mittlerweile gut in der klinischen Routine etabliert.

Um den Patienten die Erfahrung einer schweren Diarrhoe zu ersparen und das Risiko der Therapieunterbrechung gering zu halten, besteht weiterhin dringender Forschungsbedarf, damit in

der Praxis rechtzeitig geeignete Maßnahmen zur Prävention der Chemo- und Radiotherapie-induzierten Diarrhoe ergriffen werden können.

## 6 Zusammenfassung

In dieser systematischen Übersichtsarbeit wurden randomisierte kontrollierte Studien zur Prävention und Therapie der Chemo- und Radiotherapie-induzierten Diarrhoe gesucht und in Metaanalysen zusammengefasst. Insgesamt wurden 52 Studien in die Auswertung eingeschlossen. Zur Prävention der Chemotherapie-induzierten Diarrhoe wurden 26 Studien zu 14 Substanzen gefunden und ausgewertet. Keine der untersuchten Substanzen kann zur Prävention der CID uneingeschränkt empfohlen werden, da ein Nachweis der Wirksamkeit vielfach nicht eindeutig erbracht werden konnte bzw. das Nebenwirkungsprofil der eingesetzten Substanzen ihren Einsatz nicht rechtfertigen würden. Lediglich die Gabe von Synbiotika könnte bei immunkompetenten Patienten erwogen werden. Zur Prävention der Radiotherapie-induzierten Diarrhoe wurden 19 Studien zu insgesamt neun Substanzen gefunden. Auch hier kann keine Empfehlung zur Verwendung der untersuchten Substanzen gegeben werden. Teilweise wurden pro Substanz mehrere kleine Studien gefunden, die widersprüchliche Behandlungseffekte lieferten, die aufgrund ihrer Inkonsistenz, der Verwendung unterschiedlicher Definitionen der Studienpopulation oder der Interventionen nicht zusammengefasst werden konnten. Daher besteht weiterhin Forschungsbedarf mit ausreichend gepowerten Studien zum Nachweis der Wirksamkeit potentieller Substanzen mit einem geringen Nebenwirkungsspektrum zur Prävention der Chemo- und Radiotherapie-induzierten Diarrhoe.

Zur Therapie der Chemo- und Radiotherapie-induzierten Diarrhoe wurden insgesamt 7 Studien zu zwei Substanzen gefunden und ausgewertet. Die Studien untersuchten die Wirksamkeit von Loperamid und Octreotid, die bereits routinemäßig zur Therapie der Diarrhoe eingesetzt werden. Loperamid wird zur Behandlung unkomplizierter Diarrhoen (Grad 1-2) als First-Line Medikament gegeben und Octreotid wird initial bei schweren Verläufen (Diarrhoe Grad 3-4 oder Diarrhoe Grad 1-2 mit zusätzlichen Risikofaktoren) und als Second-Line Therapeutikum bei therapieresistenter Diarrhoe nach Gabe von Loperamid verabreicht.

Anhand der Anzahl an Studien, die jeweils zur Prävention und Therapie der Diarrhoe gefunden wurden, und deren Veröffentlichungsdatum ist erkennbar, dass wirksame therapeutische Maßnahmen bestehen, die Suche nach einer geeigneten präventiven Maßnahme jedoch weiterhin andauert. Dabei wäre es von großer klinischer Bedeutung, dem Patienten das Auftreten einer Diarrhoe als Nebenwirkung der Tumorthherapie von Anfang an zu ersparen. Die Nebenwirkungen der Tumorthherapie sind erfahrungsgemäß oft Grund einer nachlassenden Patientencompliance. Durch wirksame supportive Maßnahmen zur Prävention der Diarrhoe ließe sich

somit nicht nur die Lebensqualität der Patienten während der Therapie erhalten (dieser Parameter wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht, ist aber in zahlreichen Veröffentlichungen als relevanter Parameter etabliert), sondern auch die Therapieoptionen durch die Verhinderung von Therapieabbrüchen oder Dosisanpassungen verbessern. Die Durchführung von Studien, die Substanzen mit einem geringen Nebenwirkungsspektrum auf ihr Potential zur Prävention der Tumorthherapie- induzierten Diarrhoe testen, sollten zukünftig Gegenstand der Forschung sein.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind in vollem Umfang in die evidenzbasierten Empfehlungen und Statements der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ eingegangen und wurden durch die Mandatsträger der beteiligten Fachgesellschaften und Arbeitsgruppen vollumfänglich konsentiert.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Arbuckle, R.B., S.L. Huber, and C. Zacker, *The consequences of diarrhea occurring during chemotherapy for colorectal cancer: a retrospective study*. *Oncologist*, 2000. **5**(3): p. 250-9.
2. Keefe, D.M., et al., *Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis*. *Cancer*, 2007. **109**(5): p. 820-31.
3. Vandyk, A.D., et al., *Emergency department visits for symptoms experienced by oncology patients: a systematic review*. *Support Care Cancer*, 2012. **20**(8): p. 1589-99.
4. Dranitsaris, G., J. Maroun, and A. Shah, *Severe chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: a cost of illness analysis*. *Support Care Cancer*, 2005. **13**(5): p. 318-24.
5. Maroun, J.A., et al., *Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: a consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea*. *Curr Oncol*, 2007. **14**(1): p. 13-20.
6. Sonis, S.T., et al., *Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients*. *Cancer*, 2004. **100**(9 Suppl): p. 1995-2025.
7. Keefe, D.M., et al., *Risk and outcomes of chemotherapy-induced diarrhea (CID) among patients with colorectal cancer receiving multi-cycle chemotherapy*. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014. **74**(4): p. 675-80.
8. Benson, A.B., 3rd, et al., *Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(14): p. 2918-26.
9. Gibson, R.J. and D.M. Keefe, *Cancer chemotherapy-induced diarrhoea and constipation: mechanisms of damage and prevention strategies*. *Support Care Cancer*, 2006. **14**(9): p. 890-900.
10. Stringer, A.M., et al., *Chemotherapy-induced mucositis: the role of gastrointestinal microflora and mucins in the luminal environment*. *J Support Oncol*, 2007. **5**(6): p. 259-67.
11. Rothenberg, M.L., et al., *Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel*. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(18): p. 3801-7.
12. Leichman, C.G., et al., *Phase II study of fluorouracil and its modulation in advanced colorectal cancer: a Southwest Oncology Group study*. *J Clin Oncol*, 1995. **13**(6): p. 1303-11.
13. Di Fiore, F. and E. Van Cutsem, *Acute and long-term gastrointestinal consequences of chemotherapy*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2009. **23**(1): p. 113-24.
14. Vincenzi, B., et al., *Predictive factors for chemotherapy-related toxic effects in patients with colorectal cancer*. *Nat Clin Pract Oncol*, 2008. **5**(8): p. 455-65.
15. Stein, A., W. Voigt, and K. Jordan, *Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management*. *Ther Adv Med Oncol*, 2010. **2**(1): p. 51-63.
16. Rougier, P., et al., *Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naïve patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy*. *J Clin Oncol*, 1997. **15**(1): p. 251-60.
17. Hyatt, J.L., et al., *Inhibition of acetylcholinesterase by the anticancer prodrug CPT-11*. *Chem Biol Interact*, 2005. **157-158**: p. 247-52.
18. Saliba, F., et al., *Pathophysiology and therapy of irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in patients with advanced colorectal cancer: a prospective assessment*. *J Clin Oncol*, 1998. **16**(8): p. 2745-51.

19. Ikuno, N., et al., *Irinotecan (CPT-11) and characteristic mucosal changes in the mouse ileum and cecum*. J Natl Cancer Inst, 1995. **87**(24): p. 1876-83.
20. Innocenti, F., et al., *A phase I trial of pharmacologic modulation of irinotecan with cyclosporine and phenobarbital*. Clin Pharmacol Ther, 2004. **76**(5): p. 490-502.
21. Saltz, L.B., et al., *Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin for metastatic colorectal cancer: a new survival standard*. Oncologist, 2001. **6**(1): p. 81-91.
22. O'Shaughnessy, J., et al., *Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results*. J Clin Oncol, 2002. **20**(12): p. 2812-23.
23. Chau, I., et al., *Longitudinal quality of life and quality adjusted survival in a randomised controlled trial comparing six months of bolus fluorouracil/leucovorin vs. twelve weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer*. Eur J Cancer, 2005. **41**(11): p. 1551-9.
24. Falcone, A., et al., *Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest*. J Clin Oncol, 2007. **25**(13): p. 1670-6.
25. Fuchs, C.S., et al. *Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2007. **25**, 4779-86 DOI: 10.1200/JCO.2007.11.3357.
26. Van Cutsem, E., et al., *Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status*. J Clin Oncol, 2011. **29**(15): p. 2011-9.
27. Tveit, K.M., et al., *Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study*. J Clin Oncol, 2012. **30**(15): p. 1755-62.
28. Keefe, D. and L. Anthony, *Tyrosine kinase inhibitors and gut toxicity: a new era in supportive care*. Curr Opin Support Palliat Care, 2008. **2**(1): p. 19-21.
29. Elting, L.S., et al., *Risk of oral and gastrointestinal mucosal injury among patients receiving selected targeted agents: a meta-analysis*. Support Care Cancer, 2013. **21**(11): p. 3243-54.
30. Sequist, L.V., et al., *Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations*. J Clin Oncol, 2013. **31**(27): p. 3327-34.
31. Rini, B.I., et al. *Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial*. Lancet, 2011. **378**, 1931-9 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9.
32. Escudier, B., et al., *Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial*. Lancet, 2007. **370**(9605): p. 2103-11.
33. Miles, D.W., et al., *Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer*. J Clin Oncol, 2010. **28**(20): p. 3239-47.
34. Kane, R.C., et al., *Sorafenib for the treatment of advanced renal cell carcinoma*. Clinical Cancer Research, 2006. **12**(24): p. 7271-8.

35. Brummendorf, T.H., et al., *Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial*. Br J Haematol, 2015. **168**(1): p. 69-81.
36. Smith, D.C., et al., *Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: results of a phase II randomized discontinuation trial*. J Clin Oncol, 2013. **31**(4): p. 412-9.
37. Vaishampayan, U., *Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma*. Curr Oncol Rep, 2013. **15**(2): p. 76-82.
38. Shaw, A.T. and J.A. Engelman, *Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2014. **370**(26): p. 2537-9.
39. Wang, M.L., et al., *Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma*. N Engl J Med, 2013. **369**(6): p. 507-16.
40. Flinn, I.W., et al., *Idelalisib, a selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase-delta, as therapy for previously treated indolent non-Hodgkin lymphoma*. Blood, 2014. **123**(22): p. 3406-13.
41. Gopal, A.K., et al., *PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma*. N Engl J Med, 2014. **370**(11): p. 1008-18.
42. Hodi, F.S., et al., *Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma*. N Engl J Med, 2010. **363**(8): p. 711-23.
43. Andrews, S. and R. Holden, *Characteristics and management of immunerelated adverse effects associated with ipilimumab, a new immunotherapy for metastatic melanoma*. Cancer Manag Res, 2012. **4**: p. 299-307.
44. Cameron, D., et al., *A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses*. Breast Cancer Res Treat, 2008. **112**(3): p. 533-43.
45. Grothey, A., et al., *Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet, 2013. **381**(9863): p. 303-12.
46. Escudier, B., et al., *Phase I trial of sorafenib in combination with IFN alpha-2a in patients with unresectable and/or metastatic renal cell carcinoma or malignant melanoma*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(6): p. 1801-9.
47. Beck, J., et al., *Final results of the European Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (EU-ARCCS) expanded-access study: a large open-label study in diverse community settings*. Ann Oncol, 2011. **22**(8): p. 1812-23.
48. Motzer, R.J., et al. *Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma*. The New England journal of medicine, 2007. **356**, 115-24 DOI: 10.1056/NEJMoa065044.
49. Gore, M.E., et al., *Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial*. Lancet Oncol, 2009. **10**(8): p. 757-63.
50. Lebourneux, S., et al. *Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial*. The lancet oncology, 2012. **13**, 897-905 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70335-2.
51. Campbell, M.J., C.D. Seib, and J. Gosnell, *Vandetanib and the management of advanced medullary thyroid cancer*. Curr Opin Oncol, 2013. **25**(1): p. 39-43.
52. Van Cutsem, E., et al., *Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen*. J Clin Oncol, 2012. **30**(28): p. 3499-506.

53. Martenson, J.A., et al., *Sucralfate in the prevention of treatment-induced diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy: A North Central Cancer Treatment Group phase III double-blind placebo-controlled trial*. J Clin Oncol, 2000. **18**(6): p. 1239-45.
54. Hombrink, J., et al., *[Prevention of radiation-induced diarrhea by smectite. Results of a double-blind randomized, placebo-controlled multicenter study]*. Strahlenther Onkol, 2000. **176**(4): p. 173-9.
55. Henson, C.C., et al., *Structured gastroenterological intervention and improved outcome for patients with chronic gastrointestinal symptoms following pelvic radiotherapy*. Support Care Cancer, 2013. **21**(8): p. 2255-65.
56. van der Laan, H.P., et al., *Grading-system-dependent volume effects for late radiation-induced rectal toxicity after curative radiotherapy for prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(4): p. 1138-45.
57. *Leitlinienprogramm Onkologie*. 2015 04.06.2015 [cited 2015 04.06.2015]; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/>.
58. Shea, B.J., et al., *AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*. J Clin Epidemiol, 2009. **62**(10): p. 1013-20.
59. Moher, D., et al., *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement*. J Clin Epidemiol, 2009. **62**(10): p. 1006-12.
60. Howic, J., et al., *The Oxford Levels of Evidence 2*. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, OCEBM Levels of Evidence Working Group, 2011.
61. Harbour, R. and J. Miller, *A new system for grading recommendations in evidence based guidelines*. Vol. 323. 2001. 334-336.
62. *Review Manager (RevMan)*, 2014, The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration: Copenhagen.
63. Birge, R., *The Calculation of Errors by the Method of Least Squares*. Phys. Rev., 1932. **40**(207).
64. Cochran, W., *Problems arising in the analysis of a series of similar experiments*. Royal Statistical Society, 1937. **4**(1): p. 102-118.
65. Lewis, S. and M. Clarke, *Forest plots: trying to see the wood and the trees*. BMJ, 2001. **322**(7300): p. 1479-80.
66. Michael Borenstein, et al., *Introduction to Meta-Analysis (Statistics in Practice)*. 2009: John Wiley & Sons. 452.
67. Hozo, S.P., B. Djulbegovic, and I. Hozo, *Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample*. BMC Med Res Methodol, 2005. **5**: p. 13.
68. Ressing, M., M. Blettner, and S.J. Klug, *Systematic literature reviews and meta-analyses: part 6 of a series on evaluation of scientific publications*. Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(27): p. 456-63.
69. Egger, M., et al., *Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test*. BMJ, 1997. **315**(7109): p. 629-34.
70. Higgins, J.P. and S.G. Thompson, *Quantifying heterogeneity in a meta-analysis*. Stat Med, 2002. **21**(11): p. 1539-58.
71. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(12): p. 1294-302.
72. Coyle, V.M., et al., *A randomised double-blind placebo-controlled phase II study of AGI004 for control of chemotherapy-induced diarrhoea*. Br J Cancer, 2013. **108**(5): p. 1027-33.
73. Karthaus, M., et al., *Prospective, double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized phase III study with orally administered budesonide for prevention of*

- irinotecan (CPT-11)-induced diarrhea in patients with advanced colorectal cancer.* Oncology, 2005. **68**(4-6): p. 326-32.
74. Kee, B.K., et al., *A phase II, randomized, double blind trial of calcium aluminosilicate clay versus placebo for the prevention of diarrhea in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan.* Support Care Cancer, 2014.
75. Middleton, G., et al., *A randomised phase III trial of the pharmacokinetic biomodulation of irinotecan using oral ciclosporin in advanced colorectal cancer: results of the Panitumumab, Irinotecan & Ciclosporin in COLOrectal cancer therapy trial (PICCOLO).* Eur J Cancer, 2013. **49**(16): p. 3507-16.
76. Kris, M.G., et al., *Control of chemotherapy-induced diarrhea with the synthetic enkephalin BW942C: a randomized trial with placebo in patients receiving cisplatin.* J Clin Oncol, 1988. **6**(4): p. 663-8.
77. Bozzetti, F., et al., *Glutamine supplementation in cancer patients receiving chemotherapy: a double-blind randomized study.* Nutrition, 1997. **13**(7-8): p. 748-51.
78. Coghlin Dickson, T., et al., *Effect of oral glutamine supplementation during bone marrow transplantation.* Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2000. **24**(2): p. 61-66.
79. Daniele, B., et al., *Oral glutamine in the prevention of fluorouracil induced intestinal toxicity: a double blind, placebo controlled, randomised trial.* Gut, 2001. **48**: p. 28-33.
80. Jebb, S.A., et al. *5-fluorouracil and folinic acid-induced mucositis: no effect of oral glutamine supplementation.* British journal of cancer, 1994. **70**, 732-5.
81. Jebb, S.A., R. Marcus, and M. Elia, *A pilot study of oral glutamine supplementation in patients receiving bone marrow transplants.* Clin Nutr, 1995. **14**(3): p. 162-5.
82. Li, Y., et al., *Oral glutamine ameliorates chemotherapy-induced changes of intestinal permeability and does not interfere with the antitumor effect of chemotherapy in patients with breast cancer: a prospective randomized trial.* Tumori, 2006. **92**(5): p. 396-401.
83. Li, Y., et al., *Clinical trial: prophylactic intravenous alanyl-glutamine reduces the severity of gastrointestinal toxicity induced by chemotherapy--a randomized crossover study.* Aliment Pharmacol Ther, 2009. **30**(5): p. 452-8.
84. Pytlik, R., et al., *Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study.* Bone Marrow Transplant, 2002. **30**(12): p. 953-61.
85. Rotovnik Kozjek, N., et al. *Oral glutamine supplementation during preoperative radiochemotherapy in patients with rectal cancer: a randomised double blinded, placebo controlled pilot study.* Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland), 2011. **30**, 567-70 DOI: 10.1016/j.clnu.2011.06.003.
86. Schloerb, P.R. and B.S. Skikne, *Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: a randomized, double-blind study.* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1999. **23**(3): p. 117-22.
87. Sornsuvit, C., et al., *Pilot Study: effects of parenteral glutamine dipeptide supplementation on neutrophil functions and prevention of chemotherapy-induced side-effects in acute myeloid leukaemia patients.* J Int Med Res, 2008. **36**(6): p. 1383-91.
88. van Zaanen, H.C., et al., *Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy-induced toxicity.* Cancer, 1994. **74**(10): p. 2879-84.
89. Bradstock, K.F., et al., *A randomized trial of prophylactic palifermin on gastrointestinal toxicity after intensive induction therapy for acute myeloid leukaemia.* Br J Haematol, 2014. **167**(5): p. 618-25.

90. Freytes, C.O., et al., *Phase I/II randomized trial evaluating the safety and clinical effects of repifermin administered to reduce mucositis in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation*. Clin Cancer Res, 2004. **10**(24): p. 8318-24.
91. Tamura, T., et al., *Prevention of irinotecan-induced diarrhea by oral sodium bicarbonate and influence on pharmacokinetics*. Oncology, 2004. **67**(5-6): p. 327-37.
92. de Jong, F.A., et al., *Prophylaxis of irinotecan-induced diarrhea with neomycin and potential role for UGT1A1\*28 genotype screening: a double-blind, randomized, placebo-controlled study*. Oncologist, 2006. **11**(8): p. 944-54.
93. Hoff, P.M., et al., *Randomized Phase III Trial Exploring the Use of Long-Acting Release Octreotide in the Prevention of Chemotherapy-Induced Diarrhea in Patients With Colorectal Cancer: The LARCID Trial*. J Clin Oncol, 2014.
94. Ychou, M., et al. *Randomized comparison of prophylactic antidiarrheal treatment versus no prophylactic antidiarrheal treatment in patients receiving CPT-11 (irinotecan) for advanced 5-FU-resistant colorectal cancer: an open-label multicenter phase II study*. American journal of clinical oncology, 2000. **23**, 143-8.
95. Osterlund, P., et al., *Lactobacillus supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study*. Br J Cancer, 2007. **97**(8): p. 1028-34.
96. Antoun, S., et al. *Protective effect of an enteral formula containing TGF-beta2 in the prevention of chemotherapy-induced diarrhoea: a pilot study*. e-SPEN, 2009. **4**, e348-50.
97. Kummar, S., et al., *A phase I study of the chinese herbal medicine PHY906 as a modulator of irinotecan-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer*. Clinical Colorectal Cancer, 2011. **10**(2): p. 85-96.
98. Mori, K., et al. *Preventive effect of Kampo medicine (Hangeshashin-to) against irinotecan-induced diarrhea in advanced non-small-cell lung cancer*. Cancer chemotherapy and pharmacology, 2003. **51**, 403-6 DOI: 10.1007/s00280-003-0585-0.
99. Cascinu, S., et al., *Control of chemotherapy-induced diarrhea with octreotide. A randomized trial with placebo in patients receiving cisplatin*. Oncology, 1994. **51**(1): p. 70-3.
100. Cascinu, S., et al., *Octreotide versus loperamide in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea: a randomized trial*. J Clin Oncol, 1993. **11**(1): p. 148-51.
101. Gebbia, V., et al., *Subcutaneous octreotide versus oral loperamide in the treatment of diarrhea following chemotherapy*. Anticancer Drugs, 1993. **4**(4): p. 443-5.
102. Nikou, G.C., et al. *Octreotide administration and gut hormone levels in patients with chemotherapy-induced diarrhea*. Hell J Gastroenterol, 1994. **7**, 111-114.
103. Geller, R.B., et al., *Randomized trial of loperamide versus dose escalation of octreotide acetate for chemotherapy-induced diarrhea in bone marrow transplant and leukemia patients*. Am J Hematol, 1995. **50**(3): p. 167-72.
104. Baughan, C.A., et al., *A randomized trial to assess the efficacy of 5-aminosalicylic acid for the prevention of radiation enteritis*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 1993. **5**(1): p. 19-24.
105. Martenson, J.A., Jr., et al., *Olsalazine is contraindicated during pelvic radiation therapy: results of a double-blind, randomized clinical trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. **35**(2): p. 299-303.
106. Resbeut, M., et al., *A randomized double blind placebo controlled multicenter study of mesalazine for the prevention of acute radiation enteritis*. Radiother Oncol, 1997. **44**(1): p. 59-63.
107. Chary, S. and D.H. Thomson, *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**(10): p. 1885-90.

108. Kozelsky, T.F., et al., *Phase III double-blind study of glutamine versus placebo for the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy*. J Clin Oncol, 2003. **21**(9): p. 1669-74.
109. Vidal-Casariago, A., et al., *Efficacy of glutamine in the prevention of acute radiation enteritis: a randomized controlled trial*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2014. **38**(2): p. 205-13.
110. Martenson, J.A., et al., *Phase III, double-blind study of depot octreotide versus placebo in the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy: results of North Central Cancer Treatment Group N00CA*. J Clin Oncol, 2008. **26**(32): p. 5248-53.
111. Zachariah, B., et al., *Octreotide acetate in prevention of chemoradiation-induced diarrhea in anorectal cancer: randomized RTOG trial 0315*. J Natl Cancer Inst, 2010. **102**(8): p. 547-56.
112. Salminen, E., et al., *Preservation of intestinal integrity during radiotherapy using live Lactobacillus acidophilus cultures*. Clin Radiol, 1988. **39**(4): p. 435-7.
113. Urbancsek, H., et al., *Results of a double-blind, randomized study to evaluate the efficacy and safety of Antibiohilus in patients with radiation-induced diarrhoea*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2001. **13**(4): p. 391-6.
114. Delia, P., et al., *Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea*. World J Gastroenterol, 2007. **13**(6): p. 912-5.
115. Giralt, J., et al., *Effects of probiotic Lactobacillus casei DN-114 001 in prevention of radiation-induced diarrhea: results from multicenter, randomized, placebo-controlled nutritional trial*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2008. **71**(4): p. 1213-9.
116. Chitapanarux, I., et al., *Randomized controlled trial of live lactobacillus acidophilus plus bifidobacterium bifidum in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients*. Radiat Oncol, 2010. **5**: p. 31.
117. Murphy, J., et al., *Testing control of radiation-induced diarrhea with a psyllium bulking agent: a pilot study*. Can Oncol Nurs J, 2000. **10**(3): p. 96-100.
118. Henriksson, R., et al., *Beneficial effects of sucralphate in radiation induced diarrhea. An open randomized study in gynecological cancer patients*. Eur J Gynaecol Oncol, 1990. **11**(4): p. 299-302.
119. Henriksson, R., L. Franzen, and B. Littbrand, *Effects of sucralfate on acute and late bowel discomfort following radiotherapy of pelvic cancer*. J Clin Oncol, 1992. **10**(6): p. 969-75.
120. Kilic, D., et al., *Double-blinded, randomized, placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of sulphasalazine in preventing acute gastrointestinal complications due to radiotherapy*. Radiother Oncol, 2000. **57**(2): p. 125-9.
121. Yeoh, E.K., et al., *Gastrointestinal function in chronic radiation enteritis--effects of loperamide-N-oxide*. Gut, 1993. **34**(4): p. 476-82.
122. Yavuz, M.N., et al., *The efficacy of octreotide in the therapy of acute radiation-induced diarrhea: a randomized controlled study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **54**(1): p. 195-202.
123. Michael, M., et al., *Phase II Study of Activated Charcoal to Prevent Irinotecan-Induced Diarrhea*. J Clin Oncol, 2004. **22**(21): p. 4410-4417.
124. Kucuktulu, E., et al., *The protective effects of glutamine on radiation-induced diarrhea*. Support Care Cancer, 2013. **21**(4): p. 1071-5.
125. Ardelean, D.S., et al., *Severe ulcerative colitis after rituximab therapy*. Pediatrics, 2010. **126**(1): p. e243-6.

126. Valls, A., et al., [*Efficacy of sucralfate in the prophylaxis of diarrhea secondary to acute radiation-induced enteritis. Preliminary results of a double-blind randomized trial*]. Med Clin (Barc), 1991. **96**(12): p. 449-52.
127. Valls, A., et al., [*Multicenter double-blind clinical trial comparing sucralfate vs placebo in the prevention of diarrhea secondary to pelvic irradiation*]. Med Clin (Barc), 1999. **113**(18): p. 681-4.
128. Minami, Y., et al., [*omega-3 Fatty acid-containing diet (Racol) reduces toxicity of chemoradiation therapy for patients with esophageal cancer*]. Gan To Kagaku Ryoho, 2008. **35**(3): p. 437-40.
129. Mori, K., et al., [*Kampo medicines for the prevention of irinotecan-induced diarrhea in advanced non-small cell lung cancer*]. Gan To Kagaku Ryoho, 1998. **25**(8): p. 1159-63.
130. Popova, T.N., T.P. Spirina, and E.A. Kuzevanova, [*Combination herbal preparation in the prevention and treatment of cytotoxic therapy-induced mucositis*]. Vestn Otorinolaringol, 2009(6): p. 80-2.
131. Canovas, G., et al., [*Oral glutamine supplements in autologous hematopoietic transplant: impact on gastrointestinal toxicity and plasma protein levels*]. Haematologica, 2000. **85**(11): p. 1229-30.
132. van der Bol, J.M., et al., [*A CYP3A4 phenotype-based dosing algorithm for individualized treatment of irinotecan*]. Clin Cancer Res, 2010. **16**(2): p. 736-42.
133. Germain, I., et al., [*Phase III Study: Impact of Probiotics on Diarrhea in Patients Treated with Pelvic Radiation*]. International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics. **81**(2): p. S667-S668.
134. Kochhar, R., et al., [*Radiation-induced proctosigmoiditis. Prospective, randomized, double-blind controlled trial of oral sulfasalazine plus rectal steroids versus rectal sucralfate*]. Dig Dis Sci, 1991. **36**(1): p. 103-7.
135. Bounous, G., J.M. Gentile, and J. Hugon, [*Elemental diet in the management of the intestinal lesion produced by 5-fluorouracil in man*]. Can J Surg, 1971. **14**(5): p. 312-24.
136. He, Y.F., et al. [*Randomized controlled trial on application of parenteral alanyl-glutamine dipeptide in chemotherapy of advanced patients with esophageal and cardiac carcinoma*]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2008. **15**, 936-8.
137. Karthaus, M., et al. [*Prospective, double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized phase III study with orally administered budesonide for prevention of irinotecan (CPT-11)-induced diarrhea in patients with advanced colorectal cancer*]. Oncology, 2005. **68**, 326-32 DOI: 10.1159/000086971.
138. Giralt, J., et al. [*Effects of probiotic Lactobacillus casei DN-114 001 in prevention of radiation-induced diarrhea: results from multicenter, randomized, placebo-controlled nutritional trial*]. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2008. **71**, 1213-9 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.009.
139. Mori, K., et al. [*Kampo medicines for the prevention of irinotecan-induced diarrhea in advanced non-small cell lung cancer*]. Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy, 1998. **25**, 1159-63.
140. Egger, M. and G.D. Smith, [*Bias in location and selection of studies*]. BMJ, 1998. **316**(7124): p. 61-6.
141. Higgins, J.P., et al., [*The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials*]. BMJ, 2011. **343**: p. d5928.
142. Institute, N.C., [*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4.03*]. 2010.
143. [*WHO handbook for reporting results of cancer treatment*]. Vol. WHO offset publication ; no. 48. 1979, Geneva: World Health Organization.

144. Moehler, M., et al., [German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer"]. *Z Gastroenterol*, 2011. **49**(4): p. 461-531.
145. Rose, J.E., et al., *Mecamylamine combined with nicotine skin patch facilitates smoking cessation beyond nicotine patch treatment alone*. *Clin Pharmacol Ther*, 1994. **56**(1): p. 86-99.
146. Lancaster, T., L. Stead, and S. Shepperd, *Helping parents to stop smoking: which interventions are effective?* *Paediatr Respir Rev*, 2001. **2**(3): p. 222-6.
147. Papke, R.L., P.R. Sanberg, and R.D. Shytle, *Analysis of mecamylamine stereoisomers on human nicotinic receptor subtypes*. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001. **297**(2): p. 646-56.
148. Lenfers, B.H., et al., *Substantial activity of budesonide in patients with irinotecan (CPT-11) and 5-fluorouracil induced diarrhea and failure of loperamide treatment*. *Ann Oncol*, 1999. **10**(10): p. 1251-3.
149. Prado, D., *A multinational comparison of racecadotril and loperamide in the treatment of acute watery diarrhoea in adults*. *Scand J Gastroenterol*, 2002. **37**(6): p. 656-61.
150. Vetel, J.M., et al., *Comparison of racecadotril and loperamide in adults with acute diarrhoea*. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999. **13 Suppl 6**: p. 21-6.
151. Wang, H.H., M.J. Shieh, and K.F. Liao, *A blind, randomized comparison of racecadotril and loperamide for stopping acute diarrhea in adults*. *World J Gastroenterol*, 2005. **11**(10): p. 1540-3.
152. Hahn, K.A. and R.H. Carpenter, *Calcium Aluminosilicate (Cas) in the Treatment of Intractable Diarrhea in Dogs with Cancer*. *The International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 2008. **6**(3): p. 181-184.
153. Christoffers, W.A., et al., *Drug survival of cyclosporine in the treatment of hand eczema: a multicentre, daily use study*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015.
154. Vaupel, D.B., et al., *Kappa opioid partial agonist activity of the enkephalin-like pentapeptide BW942C based on urination and in vitro studies in humans and animals*. *J Pharmacol Exp Ther*, 1990. **252**(1): p. 225-34.
155. Oliveira, G.P., et al., *Understanding the mechanisms of glutamine action in critically ill patients*. *An Acad Bras Cienc*, 2010. **82**(2): p. 417-30.
156. Sun, J., H. Wang, and H. Hu, *Glutamine for chemotherapy induced diarrhea: a meta-analysis*. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2012. **21**(3): p. 380-5.
157. Redman, M.G., E.J. Ward, and R.S. Phillips, *The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a systematic review*. *Ann Oncol*, 2014. **25**(10): p. 1919-1929.
158. Mori, K., et al., *Preventive effect of Kampo medicine (Hangeshashin-to) against irinotecan-induced diarrhea in advanced non-small-cell lung cancer*. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2003. **51**(5): p. 403-6.
159. Pox, C.P. and W. Schmiegel, [German S3-guideline colorectal carcinoma]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2013. **138**(49): p. 2545.
160. Greenpeace. *Chinese Herbs: Elixir of Health or Pesticide Cocktail?* [pdf] 01.04.2015 [cited 2015 01.04.2015]; Available from: [http://www.greenpeace.de/sites/www.greenpeace.de/files/publications/20130624-chinese\\_herbs\\_report.pdf](http://www.greenpeace.de/sites/www.greenpeace.de/files/publications/20130624-chinese_herbs_report.pdf).
161. Rubin, J.S., et al., *Purification and characterization of a newly identified growth factor specific for epithelial cells*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989. **86**(3): p. 802-6.
162. Han, D.S., et al., *Keratinocyte growth factor-2 (FGF-10) promotes healing of experimental small intestinal ulceration in rats*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000. **279**(5): p. G1011-22.
163. Takeda, Y., et al., *Prevention of irinotecan (CPT-11)-induced diarrhea by oral alkalization combined with control of defecation in cancer patients*. *Int J Cancer*, 2001. **92**(2): p. 269-75.

164. Kehrer, D.F., et al., *Modulation of irinotecan-induced diarrhea by cotreatment with neomycin in cancer patients*. Clin Cancer Res, 2001. **7**(5): p. 1136-41.
165. Doron, S.I., P.L. Hibberd, and S.L. Gorbach, *Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea*. J Clin Gastroenterol, 2008. **42 Suppl 2**: p. S58-63.
166. Rosenoff, S., *Resolution of refractory chemotherapy-induced diarrhea (CID) with octreotide long-acting formulation in cancer patients: 11 case studies*. Support Care Cancer, 2004. **12**(8): p. 561-70.
167. Rosenoff, S.H., *Octreotide LAR resolves severe chemotherapy-induced diarrhoea (CID) and allows continuation of full-dose therapy*. Eur J Cancer Care (Engl), 2004. **13**(4): p. 380-3.
168. Donnet-Hughes, A., et al., *Bioactive molecules in milk and their role in health and disease: the role of transforming growth factor-beta*. Immunol Cell Biol, 2000. **78**(1): p. 74-9.
169. Heuschkel, R., et al., *Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease*. Inflamm Bowel Dis, 2008. **14**(6): p. 839-49.
170. Sonis, S.T., et al., *Transforming growth factor-beta 3 mediated modulation of cell cycling and attenuation of 5-fluorouracil induced oral mucositis*. Oral Oncol, 1997. **33**(1): p. 47-54.
171. Muehlbauer, P.M., et al., *Putting evidence into practice: evidence-based interventions to prevent, manage, and treat chemotherapy- and radiotherapy-induced diarrhea*. Clin J Oncol Nurs, 2009. **13**(3): p. 336-41.
172. Vehreschild, M.J., et al., *Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)*. Ann Oncol, 2013. **24**(5): p. 1189-202.
173. Ruskone, A., et al., *Effect of somatostatin on diarrhea and on small intestinal water and electrolyte transport in a patient with pancreatic cholera*. Dig Dis Sci, 1982. **27**(5): p. 459-66.
174. Greenfield, S.M., et al., *Review article: the mode of action of the aminosalicylates in inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther, 1993. **7**(4): p. 369-83.
175. Ahnfelt-Ronne, I., et al., *Clinical evidence supporting the radical scavenger mechanism of 5-aminosalicylic acid*. Gastroenterology, 1990. **98**(5 Pt 1): p. 1162-9.
176. Wadworth, A.N. and A. Fitton, *Olsalazine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in inflammatory bowel disease*. Drugs, 1991. **41**(4): p. 647-64.
177. Andersson, H., I. Bosaeus, and C. Nystrom, *Bile salt malabsorption in the radiation syndrome*. Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol, 1978. **17**(4): p. 312-8.
178. Hofmann, A.F. and J.R. Poley, *Role of bile acid malabsorption in pathogenesis of diarrhea and steatorrhea in patients with ileal resection. I. Response to cholestyramine or replacement of dietary long chain triglyceride by medium chain triglyceride*. Gastroenterology, 1972. **62**(5): p. 918-34.
179. Scaldaferrri, F., et al., *Use and indications of cholestyramine and bile acid sequestrants*. Intern Emerg Med, 2013. **8**(3): p. 205-10.
180. Hall, J.C., K. Heel, and R. McCauley, *Glutamine*. Br J Surg, 1996. **83**(3): p. 305-12.
181. Klimberg, V.S., et al., *Oral glutamine accelerates healing of the small intestine and improves outcome after whole abdominal radiation*. Arch Surg, 1990. **125**(8): p. 1040-5.
182. Klimberg, V.S., et al., *Prophylactic glutamine protects the intestinal mucosa from radiation injury*. Cancer, 1990. **66**(1): p. 62-8.

183. Jensen, J.C., et al., *Prevention of chronic radiation enteropathy by dietary glutamine*. Ann Surg Oncol, 1994. **1**(2): p. 157-63.
184. Kaya, E., et al., *L-glutamine enemas attenuate mucosal injury in experimental colitis*. Dis Colon Rectum, 1999. **42**(9): p. 1209-15.
185. Kumar, A., et al., *Optimum dosage of ispaghula husk in patients with irritable bowel syndrome: correlation of symptom relief with whole gut transit time and stool weight*. Gut, 1987. **28**(2): p. 150-5.
186. Qvitzau, S., P. Matzen, and P. Madsen, *Treatment of chronic diarrhoea: loperamide versus ispaghula husk and calcium*. Scand J Gastroenterol, 1988. **23**(10): p. 1237-40.
187. Candelli, M., et al., *Role of sucralfate in gastrointestinal diseases*. Panminerva Med, 2000. **42**(1): p. 55-9.
188. Belka, C., et al., *[The use of sucralfate in radiation oncology]*. Strahlenther Onkol, 1997. **173**(5): p. 247-52.
189. Nikfar, S., et al., *A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis*. Dig Dis Sci, 2009. **54**(6): p. 1157-70.
190. Hamada, A., et al., *Pharmacokinetic changes of irinotecan by intestinal alkalinization in an advanced colorectal cancer patient*. Ther Drug Monit, 2005. **27**(4): p. 536-8.
191. Li, Y., et al., *Clinical trial: prophylactic intravenous alanyl-glutamine reduces the severity of gastrointestinal toxicity induced by chemotherapy: a randomised crossover trial*. Aliment Pharmacol Ther, 2009.
192. Ychou, M., et al., *Randomized comparison of prophylactic antidiarrheal treatment versus no prophylactic antidiarrheal treatment in patients receiving CPT-11 (irinotecan) for advanced 5-FU-resistant colorectal cancer: an open-label multicenter phase II study*. Am J Clin Oncol, 2000. **23**(2): p. 143-8.
193. Giralt, J., et al., *Effects of probiotic Lactobacillus casei DN-114 001 in prevention of radiation-induced diarrhea: results from multicenter, randomized, placebo-controlled nutritional trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **71**(4): p. 1213-9.
194. *The Oxford 2011 Levels of Evidence*, O.L.o.E.W. Group, Editor 2011.

## 8 Thesen

1. Die Ergebnisse dieses systematischen Reviews sind in vollem Umfang in die evidenzbasierten Empfehlungen und Statements der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ eingegangen und wurden durch die Mandatsträger der beteiligten Fachgesellschaften und Arbeitsgruppen vollumfänglich konsentiert.
2. Sowohl zur Prävention der Chemotherapie- als auch der Radiotherapie-induzierten Diarrhoe kann derzeit keine Substanz uneingeschränkt empfohlen werden, da ein Nachweis der Wirksamkeit vielfach nicht eindeutig erbracht werden konnte bzw. das Nebenwirkungsprofil der eingesetzten Substanzen ihren Einsatz nicht rechtfertigen würden.
3. Die Verwendung von Pro- bzw. Synbiotika kann zur Prävention der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe bei immunkompetenten Patienten erwogen werden. Eine strenge Nutzen- und Risikoabwägung sollte vorab erfolgen, da Probiotika in seltenen Fällen Ursache für das Auftreten einer Sepsis bei immunsupprimierten Patienten sein können.
4. Weder in der Prävention der Chemotherapie- noch der Radiotherapie-induzierten Diarrhoe konnte ein signifikanter Effekt der Aminosäure Glutamin festgestellt werden. Die Dauer der Chemotherapie-induzierten Diarrhoe wird durch Gabe von Glutamin – anders als in einem 2012 von Sun et al. publizierten Review postuliert – nicht signifikant reduziert (MD: -0,51 d; 95 % KI: -1,34 d-0,32 d).
5. Die lang wirksame Form des Octreotids (Octreotid-LAR) kann das Auftreten der Chemotherapie- und der Radiotherapie-induzierten Diarrhoe nicht wirksam verhindern (Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade Chemotherapie-induzierte Diarrhoe: OR: 0,87; 95 % KI: 0,39-1,94; Inzidenz der Schweregrade 3-4 Radiotherapie-induzierte Diarrhoe: OR: 0,86; 95 % KI: 0,52-1,42), wohingegen Octreotid in der Therapie der Diarrhoe breite Anwendung findet und im Vergleich zu Loperamid bzw. Diphenoxylat und Atropin zu einem höheren Therapieansprechen führt (Chemotherapie-induzierte Diarrhoe: OR: 20,90; 95 % KI: 6,21-70,26; Radiotherapie-induzierte Diarrhoe: OR: 0,11; 95 % KI: 0,03-0,39).

6. Die Anwendung von Kräut Zubereitungen der Traditionellen Chinesischen Medizin zur Prävention der Chemotherapie-induzierten Diarrhoe kann nicht abschließend bewertet werden, da davon auszugehen ist, dass viele Studien zur Wirksamkeit nur in chinesischer Sprache veröffentlicht wurden und somit ein Publikationsbias vorliegt.
  
7. Die Inzidenz der Radiotherapie-induzierten Diarrhoe nach präventiver Gabe von Cholestyramin konnte signifikant gesenkt werden (OR: 0,10; 95 % KI: 0,01-1,00). Jedoch war die Inzidenz von Nebenwirkungen unter Gabe von Cholestyramin ebenfalls signifikant erhöht (OR: 3,82; 95 % KI: 1,08-13,49), sodass es nicht zur Prävention der Radiotherapie-induzierten Diarrhoe empfohlen werden kann.
  
8. Zur Therapie der Tumortherapie-induzierten Diarrhoe werden derzeit Loperamid und Octreotid eingesetzt. Aufgrund mangelhafter Evidenz wird die Verwendung beider Medikamente im Expertenkonsensus empfohlen.

## Anlagen

### Anlage 1 Suchstrategien

CENTRAL, Suche am 18.11.2013

- |     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| #1  | (cisplatin OR cis* diaminedichloro-<br>platinum OR platinum OR organo-<br>platinum OR oxaliplatin OR car-<br>boplatin OR leucovorin OR gem-<br>citabin OR capecitabin OR doxoru-<br>bicin OR daunorubicin OR iarubicin<br>OR aclarubicin OR daunomycin)                                | #11 | (immunosuppression OR diet OR<br>(stool OR oral OR intestinal) NEXT<br>alkalization)   |
| #2  | (paclitaxel OR docetaxel OR caba-<br>zitaaxel OR taxan* OR toxoid* OR<br>fluorouracil OR fluoropyrimidin*<br>OR tegafur OR irinotecan OR vin-<br>cristin OR vinorelbin)  | #12 | (loperamid* OR Imodium OR oc-<br>treotid* OR neomycin* OR<br>levofloxacin* OR bacitracin* OR<br>budesonid* OR glutamin* OR<br>celecoxib OR octreotid* OR<br>lactobacillus NEXT rhamnosus OR<br>activat* NEXT (charcoal OR char-<br>choal) OR phenobarbital OR pheny-<br>toin OR chrysin) |
| #3  | (bevacizumab OR cetuximab OR<br>panitumumab OR erlotonib OR ge-<br>fitinib OR vandetanib OR vemuraf-<br>enib OR ipilimumab OR per-<br>tuzumab)   | #13 | (protect*NEXT agent* OR chemo-<br>protect* OR protect* OR support-<br>iv* NEXT car* OR support* NEXT<br>strateg* NEXT care OR prevent*OR<br>prophylax* )   |
| #4  | (afatinib OR lapatinib OR imatinib<br>OR axitinib OR dasatinib OR ni-<br>lotinib OR bosutinib OR regorafenib<br>OR sorafenib OR sunitinib OR paz-<br>opanib OR vandetanib OR regoraf-<br>enib OR ponatinib OR cabozantinib<br>OR bortezomib OR Erbitux OR eto-<br>sid* OR aflibercept) | #14 | (#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12<br>OR #13) Supportive Therapien   |
| #5  | (#1 OR #2 OR #3 OR #4)   | #15 | (diarrhea OR enteritis OR proctitis<br>OR mucositis OR dysentery OR en-<br>terocolitis OR Steatorrhoe)   |
| #6  | (therap* OR adverse OR toxic* OR<br>react*)  | #16 | MeSH descriptor diarrhea, this<br>term only  |
| #7  | (#5 AND #6) Adverse events der<br>Chemotherapien   | #17 | MeSH descriptor enteritis, this<br>term only   |
| #8  | (Glucocorticoid* OR ciprofloxacin<br>OR immunomodulation)  | #18 | MeSH descriptor mucositis, this<br>term only   |
| #9  | (pectin* OR codein* OR kaolin* OR<br>bismuth* OR Racecadotril OR<br>Magnesium OR Calcium OR Phos-<br>phat* OR cyclosporin* OR probiotic<br>OR prebiotic* OR kampo)   | #19 | MeSH descriptor dysentery, this<br>term only   |
| #10 | (encephal* NEXT inhibitor* OR<br>aprepitant OR bile acid NEXT se-<br>questrant OR H* NEXT antagonist*<br>OR tinctur* NEXT opium)   | #20 | (#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR<br>#19) Magenprobleme   |
|     |  | #21 | (#7 AND #14 AND #20)   |

## Medline

Suche am 18.11.2013 (Ovid)

Suche am 02.12.2013 (PubMed)

- |    |                                    |    |                                     |
|----|------------------------------------|----|-------------------------------------|
| 1  | randomized controlled trial [tw]   | 34 | gemcitabin* OR capecitabine OR      |
| 2  | controlled clinical trial [tw]     |    | doxorubicin* OR daunorubicin* OR    |
| 3  | randomized [tw]                    |    | idarubicin* OR aclarubicin* OR      |
| 4  | placebo [tw]                       |    | daunomycin* [tw]                    |
| 5  | drug therapy [tw]                  | 35 | cytosin* arabinosid* [tw]           |
| 6  | randomly [tw]                      | 36 | irinotecan OR CPT* OR vincristine*  |
| 7  | trial [tw]                         |    | OR vinorelbin* OR CPT [tw]          |
| 8  | groups [tw]                        | 37 | bortezomib OR vorinostat OR cy-     |
| 9  | comparative study [tw]             |    | clophosphamid* [tw]                 |
| 10 | prospective study [tw]             | 38 | Erbitux OR cetuximab OR bevac-      |
| 11 | prospective trial [tw]             |    | zumab OR rituximab OR per-          |
| 12 | or/1-11                            |    | tuzumab [tw]                        |
| 13 | MeSH Chemotherapy, Adjuvant        | 39 | ipilimumab OR panitumumab OR        |
|    | /ae, tu                            |    | pertuzumab [tw]                     |
| 14 | Chemotherapy, Adjuvant [tw]        | 40 | lapatinib OR imatinib OR axitinib   |
| 15 | MeSH Consolidation Chemothera-     |    | [tw]                                |
|    | py /ae, tu                         | 41 | sorafenib OR sunitinib OR cabozan   |
| 16 | Consolidation Chemotherapy [tw]    |    | tinib [tw]                          |
| 17 | MeSH Antineoplastic Protocols /ae, | 42 | erlotinib OR dasatinib OR gefitinib |
|    | to, tu                             |    | [tw]                                |
| 18 | Antineoplastic Protocols [tw]      | 43 | bosutinib OR ponatinib OR           |
| 19 | MeSH Chemoradiotherapy /ae, tu     |    | regorafenib OR vandetanib OR        |
| 20 | Chemoradiotherapy [tw]             |    | trametinib OR afatinib [tw]         |
| 21 | MeSH Induction Chemotherapy        | 44 | etopsid* OR aflibercept [tw]        |
|    | /ae, tu                            | 45 | everolimus OR temsirolimus OR       |
| 22 | Induction Chemotherapy [tw]        |    | sirolimus [tw]                      |
| 23 | MeSH Maintenance Chemotherapy      | 46 | IFL OR XELIRI OR capeIRI OR mIFL    |
|    | /ae, tu                            |    | [tw]                                |
| 24 | Maintenance Chemotherapy [tw]      | 47 | FOLFIRI OR FOLFOX OR FOLFOXIRI      |
| 25 | MeSH Antineoplastic Agents /ae,    |    | [tw]                                |
|    | to, tu                             | 48 | FLOX OR XELOX OR EOX [tw]           |
| 26 | Antineoplastic Agents [tw]         | 49 | or/28-48                            |
| 27 | or/13-26                           | 50 | 27 or 49                            |
| 28 | oxaliplatin OR nedaplatin [tw]     | 51 | MeSH diarrhea/ci, pc                |
| 29 | paclitaxel OR docetaxel OR caba-   | 52 | diarrhea [tw]                       |
|    | zitaxel [tw]                       | 53 | MeSH enteritis/ci, pc               |
| 30 | Cisplatin OR Carboplatin OR leuco- | 54 | enteritis [tw]                      |
|    | vorin [tw]                         | 55 | MeSH proctitis/ci, pc               |
| 31 | methotrexate OR pemetrexed OR      | 56 | proctitis [tw]                      |
|    | ralitrexed [tw]                    | 57 | MeSH mucositis/ci, pc               |
| 32 | MeSH Fluorouracil/ae, tu, to       | 58 | mucositis [tw]                      |
| 33 | fluorouracil OR fluoropyrimidin*   | 59 | MeSH Dysentery/ci, pc               |
|    | OR tegafur OR ftorafur OR 5-FU OR  | 60 | Dysentery [tw]                      |
|    | UFT OR S1 OR INN OR uracil* [tw]   | 61 | MeSH Lower Gastrointestinal         |
|    |                                    |    | Tract/ci                            |
|    |                                    | 62 | Lower Gastrointestinal Tract [tw]   |

63	MeSH Intestinal Mucosa	102	kampo [tw]
64	Intestinal Mucosa [tw]	103	thalidomid* [tw]
65	MeSH enterocolitis ci, pc	104	interleukin 15 [tw]
66	enterocolitis [tw]	105	MeSH immunomodulation/tu
67	MeSH Steatorrhoea ci, pc	106	immunomodulation [tw]
68	Steatorrhoea [tw]	107	MeSH immunosuppression/tu
69	or/51-68	108	immunosuppression [tw]
70	chemoprotection [tw]	109	JBT-3002 [tw]
71	MeSH Protective Agents	110	stool alkalization OR oral alkaliza- tion OR intestinal alkalization [tw]
72	Protective Agents [tw]	111	palifermin OR keratinocyte growth factor [tw]
73	protect*	112	diet [tw]
74	support* care [tw]	113	Or/79-112
75	support* strategy [tw]	114	Loperamid* OR Imodium [tw]
76	prevention [tw]	115	octreotid* [tw]
77	prophylaxis [tw]	116	tincture of opium OR tinctura opii nomata OR opiumtincture [tw]
78	or/70-77	117	neomycin [tw]
79	opioid* OR loperamid* OR lomotil [tw]	118	levofloxacin* OR bacitracin* [tw]
80	MeSH Glucocorticoids/tu	119	budesonid* [tw]
81	Glucocorticoid* [tw]	120	glutamin* [tw]
82	MeSH ciprofloxacin/tu	121	celecoxib [tw]
83	Ciprofloxacin OR Antibiotic* OR Somatostatin* analog* [tw]	122	lactobacillus rhamnosus [tw]
84	anti-cox2-therapy OR anti- cyclooxygenas*-therapy [tw]	123	activat* charcoal OR charchoal [tw]
85	anticholinergic drugs OR anticho- linergic* [tw]	124	phenobarbital OR phenytoin*[tw]
86	Adsorbent* OR absorbent* [tw]	125	chrysin [tw]
87	bismuth* salicylat* [tw]	126	or/114-125
88	bile acid sequestrant* [tw]	127	78 or 113 or 126
89	enkephalinase inhibitor [tw]	128	12 and 50 and 69 and 127
90	acetorphan* OR Sucralfat* OR Sul- fasalazin* [tw]		
91	Racecadotril [tw]		
92	Magnesium OR Calcium OR Phos- phate* [tw]		
93	pectin* OR codein* [tw]		
94	aluminium* hydroxid [tw]		
95	kaolin [tw]		
96	MeSH cyclosporine/tu		
97	cyclosporin [tw]		
98	MeSH probiotics/tu		
99	probiotic* [tw]		
100	MeSH prebiotics /tu		
101	prebiotic* [tw]		

Verwendete Abkürzungen:

pt	Publication type
ab	Abstract
fs	Floating subheadings
sh	Subject heading
ae	Adverse events
to	Toxicity
tu	Therapeutic use
ci	Chemically induced
pc	Prevention and Control

## Anlage 2 Evidenztabelle zur Prävention der CID

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>AGI004</b>									
<b>Coyle 2013 [72]</b>  British Journal of Cancer	Multicenter, double-blind, randomized, prospective, placebo-controlled phase II study  Two arms N = 64 UK, Romania	Colorectal, Breast and upper gastrointestinal cancers  58.9 (35-75) vs. 63.4 (45-88) yrs.  m/f  5-FU, Capecitabine, Irinotecan, Oxaliplatin, Epirubicin, Cisplatin	N = 32 Transdermal Mecamylamine (AGI004)  4 mg for the 1. treatment cycle per 24h prior to initiation of CTX, patch applied daily for the duration of the CTX-treatment cycle  8 mg for the 2. treatment cycle	N = 32 Identical looking patch to the active agent	Primary Endpoints: Physician assessed severity of diarrhea (NCI-CTC) Patient assessed information daily diaries of bowel movements / consistency  Secondary Endpoints: Use of rescue-medication (loperamide or codeine phosphate tablets)	Acute Phase (4 mg) Responder (19/32 [59 %] vs. 14/32 [44 %]; OR: 1.94; 90 % CI: 0.82-4.57; p = 0.20) Acute Phase (8 mg) Responder (24/32 [75 %] vs. 17/32 [53 %]; OR: 2.05; 90 % CI: 0.84-5.02; p = 0.19)  Complete treatment (4 mg) Responder (20/32 [63 %] vs. 17/32 [53 %]; OR: 1.00; 90 % CI: 0.42-2.38; p = 1.00) Complete treatment (8 mg) Responder (22/32 [69 %] vs. 19/32 [59 %]; OR: 2.80; 90 % CI: 0.73-4.43; p = 0.28)  Patient assessed overall treatment effect (number of bowel movements): OR = 6.4 (90 % CI: 1.7-24.6; p = 0.05) Responder (4 mg) (30/32 [94 %] vs. 26/32 [81 %]; OR: 3.40; 90 % CI: 0.69-25.11; p = 0.26)	Treatment well tolerated, no drug-related AEs No significant differences in associated symptoms as nausea, vomiting, constipation, abdominal pain, cramps Follow-up by physicians for each cycle of CTX (NCI grade) and patients (daily diary cards)	No declaration	<b>1b /1+</b>  Small sample size  „AGI004 demonstrated effectiveness in reducing chemotherapy-associated diarrhoea, with results suggesting response across multiple measurements of diarrhoea.“

<b>Referenz</b> (Autor, Jahr, Journal)	<b>Studientyp</b> Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	<b>Patientenmerkmale</b> Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	<b>Intervention</b> Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahme	<b>Kontrolle</b> Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahme in der Kontrollgruppe	<b>Zielgrößen</b>	<b>Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit</b> (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	<b>Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität</b> (Follow-up) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	<b>Finanzierung</b>	<b>Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN)</b> Bei Abwertung: Angabe von Gründen <b>Bewertung des Autors</b>
						<p>Responder (8 mg) (32/32 [100 %] vs. 26/32 [81 %]; OR: 9.51; 90 % CI: 1.72-?; p = 0.19)</p> <p>Loperamide usage (4 mg) (11/32 [34.4 %] vs. 15/32 [46.9 %])</p> <p>Loperamide usage (8 mg) (8/32 [25 %] vs. 10/32 [31.3 %])</p>			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Budesonid</b>									
<b>Karthaus 2005 [73]</b>  Oncology	Multicenter, prospective, double-blind, randomized, placebo- controlled study  two arms, N = 56, Germany	Advanced colorectal cancer,  62.2±11.1 yrs. vs. 63.5±9.0 yrs.  m/f  CPT-11 (125 mg/m <sup>2</sup> once weekly)	N = 27 3 mg Budesonide, administered for 8 weeks during each day of the 2 cycles CPT-11 treatment  (3x 1 capsule morning, midday, evening: 1 h before meal swallowed with fluid)	N = 29 3 mg Placebo, administered for 8 weeks during each day of the 2 cycles CPT-11 treatment  (3x 1 capsule morning, mid- day, evening: 1 h before meal swal- lowed with fluid)	Primary End- points: Responder (number of stools ≤ 4 during treatment peri- od) Nonre- sponder Total number of diarrhea epi- sodes Mean duration of diarrhea epi- sodes Total duration of diarrhea epi- sodes Total duration of diarrhea epi- sodes in %  Secondary End- points: Drug safety	Responder (14/27 [58.3 %] vs. 10/29 [38.5 %]) Nonresponder (10/27 [41.7 %] vs. 16/29 [61.5 %]) Not assessed (3/27 vs. 3/29) (p = 0.2571)  No. of diarrhea episodes (0.7±1.1 vs. 2.2 ±3.3) Mean duration of diarrhea episodes, days (0.9±1.6 vs. 1.3±1.8) Total duration of diarrhea episodes, days (1.8±3.4 vs. 4.2±6.1) Total duration of diarrhea episodes, % of treatment period (3.8±6.7 vs. 11.4±18.0)	Death (5/27 (18 %) vs. 3/29 (10 %)) Study-Drug-Related AEs (7/27 [25,9 %] vs. 4/29 [13,8 %]), most frequently affected gastrointestinal tract (nausea, vomiting, diarrhea)  Most AE not related to study medication Follow-up with patient diary during intake of study medi- cation	Generous grant from Dr. Falk Pharma GmbH, Frei- burg, Ger- many	<b>2b / 1-</b>  Small sam- ple size  “...trial failed to show that budesonide has a signif- icant bene- fit in pre- venting CPT- 11 induced diarrhea. While a trend exists, further trials are warranted.”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multi- zentrisch, Ver- blindung, Rand- omisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Ge- schlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme in der Kontroll-gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Interven- tion vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Calcium aluminosilicate clay (CASAD)</b>									
<b>Kee 2014 [74]</b>  Supportive Care Cancer	Phase II, multi- center, random- ized, placebo- controlled trial  Two arms N = 94 (100) USA 05/2009-05/2012	Metastatic colorectal Cancer  57 (20-83) yrs.  m/f  Irinotecan- based CTX	N = 49 (50) Two tablets CASAD, four doses per day (each 500 mg active com- pound) Treatment continued for six weeks	N = 45 (50) Two tablets Placebo, four doses per day,  Treatment continued for six weeks	Primary End- points: Incidence and Severity of Diar- rhea  Secondary End- point: Safety analysis	Any diarrhea (32/49 [65 %] vs. 34/45 [74 %])  Grade 3+4 Diarrhea (8/49 [16 %] vs. 5/45 [11 %])	No apparent difference between the two groups in proportion of patients experiencing gastrointes- tinal and non- gastrointestinal toxicities. Drop-out higher in the placebo-arm (14 % vs. 38 %)	Supported by NCI Grant  Study drug and placebo and addition- al funding received by Dr. Fisch on behalf of MD Anderson Community Clinical On- cology Pro- gram from Salient Phar- maceuticals,  No financial relationship with the organization that spon- sored the research	<b>1b/1+</b>  “Compared to placebo, CASAD was safe but ineffective in preventing diarrhea in metastatic CRC patients treat- ed with iri- notecan- containing chemotherapy regimens.”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahme in der Kontrollgruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Cyclosporin</b>									
<b>Middleton 2013 [75]</b>  European Journal of Cancer	Multicenter (60 centers), randomized, controlled clinical trial,  Two arms N = 672 United Kingdom 12/2006-06/2008	Colorectal cancer  64 (57-70) yrs.  m/f  Irinotecan	N = 328 Irinotecan 140 mg/m <sup>2</sup> i.v. + 3x 3mg/kg Cyclosporin orally for 3 days each cycle, starting on the morning of the day before irinotecan, treatment was given for initial 12 weeks	N = 331 Irinotecan 350 mg/m <sup>2</sup> i.v. treatment was given for initial 12 weeks	Primary endpoint: Proportion of patients alive and progression-free at 12 weeks  Secondary Endpoint: Incidence of grade ≥ 3 diarrhea (CTCAE) within 12 weeks of randomisation	Overall survival: Hazard ratio HR 1.07 (95 % CI 0.90-1.28), median OS: 9.1 vs. 9.5 months Progression Free Survival: HR 1.06 (95 % CI 0.91-1.25) median: 2.9 vs. 3.7 months  Anti-diarrheal drugs during the first 12 weeks after randomization (54.7 % vs. 70.7 %; p < 0.0001) Diarrhea Grade 2 (54/328 [16,9 %] vs. 84/331 [26.2 %]) Diarrhea ≥ Grade 3 (44/328 [13.8 %] vs. 48/331 [15 %])	Grade ≥ 3 vomiting (35/331 (10.9 %) vs. 16/328 (5.0 %)) Grade ≥ 3 neutropenia 77/331 (24.1 %) vs. 44/328 (13.7 %)  Rate of any grade ≥ 3 non-haematological toxicity (146/331) (45.6 %) vs 116/328 (36.1 %)  Follow-up over 12 weeks after randomization  Use of anti-diarrhoeal drugs 179 (54.7 %) vs. 234 (70.7 %)	Cancer Research UK,  Unrestricted educational grant Amgen Inc.	<b>1b- / 1+</b>  No blinding  "The pharmacokinetic biomodulation of irinotecan using oral cyclosporin does not improve the therapeutic index of irinotecan in advanced colorectal cancer."

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahme in der Kontrollgruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Enkephalin BW942C</b>									
<b>Kris 1988 [76]</b>  Journal of Clinical Oncology	Monocenter, double-blind, randomized trial  Two arms N =30 USA 10/1985-02/1987	Lung Cancer (NSCLC) ambulatory  55 (42-60) yrs. vs. 55 (24-66) yrs.  m/f  Cisplatin	N = 15 BW942C (25 mg Capsule) administered 30 min before Cisplatin therapy and 1 ½ h and 3 ½ h after CTX (three doses)	N = 15 Placebo (25 mg Capsule) administered 30 min before Cisplatin therapy and 1 ½ h and 3 ½ h after CTX (three doses)	Number of loose bowel movements experienced by the patient; Number of emetic episodes	Any loose bowel movements (4/15 [27 %] vs. 14/15 [93 %])  Diarrhea (≥ 3 loose bowel movements) (4/15 [27 %] vs. 10/15 [67 %])  No. of loose bowel movements median [range] (0 [0-7] vs. 3 [0-17])	Emetic episodes (47 % vs. 33 %, p = 0.2)	No declaration	<b>2b/1-</b>  Small sample size  „We conclude that oral BW942C is more effective than placebo in controlling diarrhea following cisplatin chemotherapy.“

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Ver- blindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Ge- schlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Interven- tion vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzie- rung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Glutamin, oral</b>									
<b>Bozzetti 1997 [77]</b>  Nutrition	Monocenter, double-blind, randomized Study  Two arms N = 65 Italy 04/1993- 10/1995	Advanced breast Cancer  73.5 (70-88) yrs. vs. 73.5 (70-86) yrs.  Female  Doxifluridin (600 mg/m <sup>2</sup> ) + Leucovorin (25 mg)	N = 33 3x 10 g (30 g) glutamin/d for 8 consec- utive days during CTX- free period (day 5-12)  Separate sachets, taken dis- solved in 50 ml cold water or other nonal- coholic fluids after main meals	N = 32 3x 10 g (30 g) maltodex- trin/d for 8 consecutive days during CTX-free period (day 5-12)  Separate sachets, taken dis- solved in 50 ml cold water or other nonal- coholic fluids after main meals	Incidence and severity of diar- rhea (CTC-NCI)	Grade 3-4 Diarrhea (6 % vs. 16 %; p = n.s.)  Median duration [range] of diarrhea (2 d [1-12] vs. 3 [1- 12])	No treatment related toxicity occurred Grade 1-2 nausea and vomiting, mucositis and gastric pain with similar prevalence in the two groups, no significant difference in hematologi- cal toxicity  2 patients of the placebo group refused to continue the treatment, reporting intolerance	No declara- tion	<b>2b- / 1-</b>  No explanation of drop-outs (2/67), missing explanation about monitor- ing of AEs  “...glutamine did not prevent the occurrence of the doxi- fluridine- induced diar- rhea and did not have any impact on tumor re- sponse to chemothera- py.”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Ver- blindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Interven- tion vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrol- le	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Glutamin, oral</b>									
<b>Coghlin Dickson 2000 [78]</b>  Journal of Parenteral and Enteral Nutrition	Monocentric, prospective, double-blind, randomized study  Two Arms N = 58 USA 06/1995- 08/1997	Autologous and allogeneic bone marrow transplant patients  17-59 yrs.  m/f  Cytoreduc- tive CTX	N =29 3x daily 10 g Glutamin- powder, mixed in a liquid or soft food (chosen by patient)	N = 29 3x daily 10 g powdered sugar (su- crose), mixed in a liquid or soft food (cho- sen by patient)	Stool output measurements in ml Diarrhea > 500 ml/ 24 hrs.	Median [range] Diarrhea days (3 d [0-9 d] vs. 2 d [0-14 d]; p = 0.79) Median Stool Volume (3900 ml (0-11.215 ml) vs. 3170 ml (2075-22.535 ml); p = 0.62 )	No toxicity outside usual treatment regimen- related toxicities No patients required dose reductions of glu- tamine No withdrawal from the study	Support by the small grants pro- gram of Stanford University Hospitals Nursing Management Department	<b>2b / 1-</b>  Not isonitrog- enous, sucrose is sweet, inap- propriate as a placebo  “This study does not sup- port the hy- pothesis that oral glutamine may offer benefit.”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahme in der Kontrollgruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Glutamin, oral</b>									
Daniele 2001 [79]  Gut	Monocentric, double-blind, parallel randomized control trial  Two Arms N = 62 Italy 06/ 1996-04/1998	Advanced or metastatic colon cancer  35-76 yrs.  m/f  5-FU and folinic acid (FU/FA)	N = 29 Crystalline powder of glutamin in 3 g sachets 6 sachets per day (18 g) dissolved in water No specific relation with meals  Administered 15 consecutive days, starting five days before the first day of CTX	N = 33 Crystalline powder of maltodestrins in 3 g sachets 6 sachets per day (18 g) dissolved in water No specific relation with meals  Administered 15 consecutive days, starting five days before the first day of CTX	Incidence of different grades of diarrhea (NCI-CTC) Duration of Diarrhea AUC of Diarrhea Loperamide Use	Diarrhea Grade 0 (17/29 [58.6 %] vs. 14/33 [42.4 %]) Grade 1 (5/29 [17.2 %] vs. 10/33 [30.3 %]) Grade 2 (4/29 [3.8 %] vs. 6/33 [18.2 %]) Grade 3 (3/29 [10.3 %] vs. 2/33 [6.1 %]) Grade 4 (0/29 [0 %] vs. 1/33 [3 %])  Mean [SD] duration of diarrhea, days (3.7 [2.5] vs. 4.9 [2.3]; p = 0.09) Mean [SD] AUC (4.6 [3.2] vs. 7.8 [6.0]; p = 0.14) Mean [SD] Loperamide-Use, No of cps. (0.9 [1.7] vs. 4.6 [3.6]; p = 0.0006)	8 patients (6/29 vs. 2/33) excluded from analysis, because they did not perform the post-treatment functional assessment (severe heartburn (1), myocardial infarction (1), severe stomatitis (2), intense nausea (1), emergency surgery, refused treatment after randomization (1), erroneously received CTX lower than planned (1)  Follow-up: during the first cycle of CTX Patient- and medical staff- reported	Partially supported by Ministero della Sanita and Regione Campania	<b>2b- / 1-</b>  Sample Size needed for statistical analysis not reached, study was restricted to the first cycle of CTX  "Glutamine reduces changes in IA (D-xylose urinary excretion) and IP (cellobiose-mannitol test) induced by FU and may have a protective effect on FU induced diarrhea."

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Ver- blindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Glutamin, oral</b>									
<b>Jebb 1994 [80]</b>  British Jour- nal of Cancer	Monocenter, double-blind, randomized cross-over trial  Two arms N = 17 UK	Advanced, metastatic gastroin- testinal cancers (stomach, colon, rectum, pancreas, gall blad- der)  m/f  5-FU and folinic acid (FU/FA)	4x4 g (16 g)/d glutamine Individual sachets, to be dissolved in 150 ml water  Supplemen- tation 24 hrs. prior to treatment, for a total of 8 days	4x4 g (16 g)/d Polycal (glu- cose polymer) Individual sachets, to be dissolved in 150 ml water  Supplementa- tion 24 hrs. prior to treat- ment, for a total of 8 days	Number of bowel movements Stool consistency: Normal stools Soft but formed stools Unformed stools Watery stools Watery and blood-stained stools	Mean [SD] Stool consistency (1.87 [0.76] vs. 1.90 [0.81] n.s.) Mean [SD] No. of stools/day (1.62 [0.93] vs. 1.80 [0.98] n.s.)	4 deaths were attributed to treatment toxicity (2 vs. 2) Supplements tasteless and well-tolerated with no apparent adverse effects  Follow-up: day 28 after the start of supplementation Patient-reported	No declarati- on	<b>2b- / 1-</b>  Very small sample size No patient characteristics were described (e.g. age)  “...well tolerat- ed with no apparent ad- verse effects, but failed to have any sig- nificant effect on oral mu- cositis...”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Ver- blindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Be- schreibung der präventiven Maßnahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Glutamin, oral</b>									
<b>Jebb 1995 [81]</b>  Clinical Nutrition	Monocenter, prospective, double-blind, randomized control trail  Two arms N = 16 UK	Heamato- logical malignan- cies (AML, CML, Hodgkins- Disease, myeloma, non- Hodgkins lymphoma)  Autologous bone mar- row trans- plantation, following 6 days of condition- ing treat- ment with BCNU, Etoposide and Mel- phalan	N= 8 4x4 g (16 g) glutamine per day, after meals, be- fore bed Individual sachets, to be dissolved in 150 ml water imme- diately prior to consump- tion Supplemen- tation began on day 1 post- transplant continued until mucosi- tis dissolved or until discharge from hospital	N= 8 4x4 g (16 g) Polycal, a glu- cose polymer per day, after meals, before bed Individual sa- chets, to be dissolved in 150 ml water immediately prior to con- sumption Supplementation began on day 1 post-transplant continued until mucositis dis- solved or until discharge from hospital	Number of days of diarrhea (> 4 loose stools per day)	Mean [SD] days of Diarrhea (3.1 [3.5] vs. 3.3 [3.7]; n.s.)  Disease outcome assess- ment 6 months after dis- charge: Complete response (6/8 vs. 2/8) Partial response (1/8 vs. 3/8) Relapse (0/8 vs. 1/8) Unevaluable (1/8 vs. 2/8)	Four pairs (8) of patients were excluded from the analysis, as one or both patients consumed less than 50% of the prescribed dose Supplements well tolerat- ed No adverse side effects Follow-up: 6 months after study-discharge Medical-staff reported	No declara- tion	<b>2b- / 1-</b>  Very small sam- ple size No patient char- acteristics were described (e.g. age, sex)  “...no significant difference...of the number of days of diar- rhea...”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Ver- blindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Ge- schlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Interven- tion vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrol- le	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Glutamin, oral</b>									
Li 2006 [82]  Tumori	Monocentric, randomized study  Two arms N = 60 China 03/2001- 12/2002	Breast Cancer  50.9±7.0 vs. 51.8±6.2 yrs.  Female  CEF- regimen (cyclophos- hamide 500 mg/m <sup>2</sup> , epirubicin 60 mg/m <sup>2</sup> , fluorouracil 500 mg/m <sup>2</sup> )	N = 30 Oral gluta- mine sup- plementation (crystalline powder) for at least 12 d 3x10 g/d (30 g/d) dissolved in water, three times daily	N = 30 Oral glycine supplementa- tion (crystalline powder) for at least 12 d 3x10g/d (30g/d) dis- solved in wa- ter, three times daily	Plasma gluta- mine levels  Intestinal per- meability (lactu- lose-mannitol test)  Grade of diar- rhea according to NCI- classification	Diarrhea Grade 0: 12/29 (41 %) vs. 11/30 (37 %) Grade 1-2: 13/29 (44 %) vs. 14/30 (47 %) Grade 3-4: 4/29 (14 %) vs. 3/30 (10 %) Patient-recorded  Plasma glutamine level (420.39±52.39 mmol/l vs. 309.76±42.34 mmol/l; p < 0.05) Lactulose-mannitol ratio (0.0471±0.0094 vs. 0.0630±0.0091; p < 0.05)	No information	No declara- tion	<b>2b- / 1-</b>  Small sample size Missing infor- mation (e.g. secondary endpoint)  "Prophylactic oral glutamine could amelio- rate the neo- adjuvant chemotherapy- induced in- crease in intes- tinal permea- bility, but had no significant positive clinical effect on sto- matitis and diarrhea ..."

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp	Patienten- merkmale	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für In- tervention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Glutamin, oral</b>									
<b>Rotovnik Kozjek 2011 [85]</b>  Clinical Nu- trition	Monocentric, double-blind, randomized, placebo- controlled pilot study  Two Arms N = 33 Slovenia 05/2008- 03/2009 (interim analysis)	Rectal can- cer  m/f  Radiochemo- therapy (Capecita- bine 1650 mg/m <sup>2</sup> orally + total irradiation dose of 45 Gy)	N = 14 30 g Glu- tamin per day as a powder, before meals, dis- solved in glass of cold water, ad- ministered orally	N = 19 30 g Malto- dextrin per day as a pow- der, before meals, dis- solved in glass of cold water, administered orally	Bowel function Incidence and severi- ty of diarrhea  Grade of Diarrhea – Criteria 1 - No liquid stool or increased stool frequency 2 - Liquid stool 1-2 times per day (mild) 3 - Liquid stool 3-4 times per day (mod- erate) 4 - Liquid stool 5-7 times per day (se- vere) 5 - Liquid stool >7 times per day (very severe)	Diarrhea intensity: No diarrhea (5/14 vs. 8/19) Mild (4/14 vs. 2/19) Moderate (4/14 vs. 4/19) Severe (0/14 vs. 2/19) Very severe (1/14 vs. 1/19)  No signifikant differences were found between the groups in the incidence of diarrhea (p = 0.50) and its intensity (p = 0.39)	From 41 patients 8 pa- tients dropped out (N = 33) due to failure to comply with ingestion of the enteral supplements No unwanted effects of the intervention were reported	Research Programme, Ministry of Science, Republic of Slovenia	<b>2b / 1-</b>  Very small sample size Diarrhea Grad- ing dubious Data missing: Age  “...ingestion of larger quanti- ties of gluta- mine given more often as previously reported did not diminish the incidence and severity of diarrhea ...”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Ver- blindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Ge- schlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Interven- tion vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Glutamin, oral</b>									
<b>Schloerb 1999 [86]</b>  Journal of Parenteral and Enteral Nutrition	Monocentric, double-blind, randomized study  Two arms N= 66 USA 10/1993- 10/1995, 08/1996- 05/ 1997	Bone Mar- row Trans- plantation, hematologi- cal patients, solid malign- ancies  18-65 yrs.  m/f  Individual CTX (cyclo- phospham- ide and/or busulfan and/or carmustine- and/or etoposide and/or Thiotepa)	N= 35 (17) Oral Gluta- mine, 10 g three times daily in 100 ml of liquid (water, carbonated beverage or fruit juice), when TPN became necessary, TPN with Glutamine (0,57 g/kg) was given	N= 31 (25) Oral Glycine, 10 g three times daily in 100 ml of liquid (water, carbonated beverage or fruit juice), when TPN became neces- sary, standard TPN was given	Number of Patients with diarrhea	Diarrhea Hematological malignancies – allogenic (4/7 [57 %] vs. 4/5 [80 %])  Diarrhea Hematological malignancies – autologous (6/11 [55 %] vs. 1/8 [13 %])  Diarrhea Solid tumors (3/9 [33 %] vs. 8/12 [67 %])  Long-term survival glutamine group better than control group p = 0.572 (trend)	14/66 (21 %) in-hospital deaths without relationship to glutamine administration, no significant differences in hospital stay, TPN days, neutrophil recovery, sepsis, mucositis or diarrhea  Acute GvHD in hematological patients (1/10 vs. 3/8; p > 0.05)  Supplements generally well tolerated  Follow-up: until hospital discharge	American Home Therapies Pharmacia Inc.	<b>2b- / 2-</b>  Study design remains unclear  „Oral and parenteral GLN seemed to be of limited benefit for patients having AUTO or ALLO BMT for hematologic or solid malignancies.“

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahme in der Kontrollgruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Glutamin, parenteral</b>									
Li 2009 [191]  Alimentary Pharmacology & Therapeutics	Monocentric, double-blind, randomized cross-over study  Two Arms N = 44 China	Gastric Cancer Colorectal Cancer  56.2 (40-69) yrs. m/f  Gastric: FAM (5-FU, doxorubicin, mitomycin) Colorectal: FOLFOX-4 (Oxaliplatin, Folsäure)	N = 22 Intravenous administration of alanyl-glutamine dipeptid Day 1 of CTX, continued for 5 days	N = 22 No placebo was given	Symptoms of Diarrhea via WHO side-effect grading system	Mean [SD] Diarrhea study chemotherapy (1.31 [0.25] vs. 2.82 [0.34]; p < 0.05) Patient-reported	No study medication-related adverse events described	Grant from Jiangsu Provinces Outstanding Medical Academic Leader	<b>2b- / 1-</b>  Very small sample size No placebo was given  "Prophylactic intravenous alanyl-glutamine is effective in preventing intestinal permeability disruption induced by chemotherapy and clinical manifestations of gastrointestinal toxicity."

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahme in der Kontrollgruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Glutamin, parenteral</b>									
<b>Pytlik 2002[84]</b>  Bone Marrow Transplantation	Monocentric, double-blind, randomized, controlled study  Two Arms N = 40 Czech Republic	Autologous transplant patients Patients  49±12 vs. 42±14 yrs.  m/f  conditioning regimen	N = 21 30 g alanylglutamin dipeptid (containing 20 g glutamine), parenterally dissolved in 900 ml saline, administered for 8 h daily from day +1 to day +14 after stem cell infusion, or to discharge from hospital	N = 19 30 g isonitrogenous aminoacide solution, parenterally dissolved in 900 ml saline, administered for 8 h daily from day +1 to day +14 after stem cell infusion, or to discharge from hospital	Total days of diarrhea (> 3 loose stools/day)	Mean [SD] days of diarrhea (3.3 [4.0] vs. 4.3 [3.3]; p = 0.03)  24 months Follow-up: Relapse (10/21 vs. 3/19) Death (6/21 vs. 1/19)	Glutamine group more severe mucositis, more days on opioids, longer hospital stay, more relapses and deaths than placebo-group  Median follow-up of 24 months Medical-staff recorded	Grant of Czech Ministry of Public Health	<b>2b /1-</b>  Very small sample size  "The described mode and dosage of glutamine administration did not produce meaningful benefit in our autologous transplant patients..."

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Ver- blindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Glutamin, parenteral</b>									
<b>Sornsuvit 2008 [87]</b>  Journal of International Medical Research	Monocentric, randomized, placebo- controlled pilot study  Two arms N = 16 Thailand	Acute myeloid leukaemia  49.5±17.6 vs. 35.5±13.4 yrs.  m/f  hetero- genous CTX- regimes	N = 8 30 g/d par- enteral glu- tamine di- peptide Day 1-5 of CTX	N = 8 25 g/d paren- teral standard amino acid mixture (equivalent quantity to Gln-group) Day 1-5 of CTX	Diarrheal epi- sodes (according to NCI-CTCAE)	Mean [SD] duration of diar- rhea days (5.0 [3.7] vs. 4.3 [5.7])  Mean [SD] maximum severi- ty grading of diarrhea (1.5 [1.0] vs. 1.1 [1.4])  No significant difference in the mean duration or severi- ty of diarrhea between the study groups	No significant differences in adverse events between groups  Follow-up: until discharge from hospital	Partly sup- ported by funds from the Faculty of Graduate Studies of Mahidol University and Cerebos Awards	<b>2b- /1-</b>  Very small sample size Keine Angaben zur Verblin- dung gemacht Heterogene Patienten- gruppe, v.a. CTX  „Parenteral Gln may also pre- vent oral mu- cositis, alt- hough further studies involv- ing more pa- tients need to be undertaken to confirm this and the other results.“

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Ver- blindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Interven- tion vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Glutamin, parenteral</b>									
<b>Van Zaanen 1994 [88]</b>  Cancer	Monocentric, prospective, double-blind, randomized, placebo- controlled pilot study  Two arms N = 20	Hemato- logical Patients (AML, ALL, Burkitt Lympho- ma)  20-77 yrs.  m/f  Combina- tions of cytarabine, amsacrine, cyclophos- phamide, vincristine and an- thracy- clines	N = 10 Isonitroge- nous/isoener- getic TPN + 40g gluta- mine dipep- tide (L- alanyl-L- glutamine [26 g gluta- mine]) TPN started with CTX or 1 day after BMT	N = 10 Isonitroge- nous/isoener- getic TPN TPN started with CTX or 1 day after BMT, Therapy was discontinued when the neutrophil count reached 0,5x10 <sup>9</sup> /l	Diarrhea scored according to WHO classifica- tion	Diarrhea Toxicity grade ac- cording WHO classification median [range] (0 [0-1.2] vs. 0.3 [0-1.4]; n.s.)  Refractory leukemia (3/10 vs. 3/10)	No side effects or allergic reactions after dipeptide administration, well toler- ated  No dipeptide related tox- icity, no evidence of liver- or nephrotoxicity 2 patients died during the study 4 patients died within 1 year after start of the study (refractory leukemia, sepsis, pneumonia)  Follow-up: 1 year after the start of the study	Fresenius AG Germany provided the alanine- glutamine dipeptid	<b>2b- / 1-</b>  Very small sample size, Patients were randomized for each treatment cycle, risk of Bias seems relatively high  "Supplementa- tion of gluta- mine dipeptide was safe but had no signifi- cant positive clinical effect."

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Ver- blindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Interven- tion vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrol- le	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Keratinocyten-Wachstumsfaktoren</b>									
<b>Freytes 2004 [90]</b>  Clinical Can- cer Research	Multicenter, double-blind, randomized, placebo- controlled Phase I/II study  Three arms N = 42 USA	Autologous hematopo- etic stem cell trans- plantation (auto- HSCT)  ≥ 18 yrs.  m/f  condition- ing regi- men	N = 14 + 14 Repifermin i.v. (25 µg/kg or 50 µg/kg) 3 days before auto-HSCT and up to 10 days after auto-HSCT	N = 14 Placebo	Primary objective: safety of repifer- min in subjects at risk of developing mucositis to conditioning regimens for auto-HSCT  Secondary objec- tive: effects of repifermin on incidence and severity of mod- erate-to-severe mucositis when given before and after auto-HSCT Frequency, severi- ty and duration of diarrhea	Diarrhea, Number of patients, all toxicity grades (Placebo vs. 25 µg vs. 50 µg) (11/14 [79 %] vs. 13/14 [93 %] vs. 13/14 [93 %]; p = 0.59)	Incidence of adverse events similar in both groups Repifermin well tolerat- ed Non-neutropenic fever more common in the placebo-group than in the repifermin groups Anxiety and weight gain more common in the repifermin-groups than in the placebo-group, not dose-related  Follow-up: 28 days after the last dose of placebo Medical-staff recorded	No declarati- on	<b>2b-/1-</b>  Primary objec- tive was Mu- cositis  „Repifermin given before and after auto- HSCT seems to be active in reducing mu- cositis but a larger trial will be necessary to determine the efficacy of repifermin with this dose schedule.“

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Ver- blindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Keratinocyten-Wachstumsfaktoren</b>									
<b>Bradstock 2014 [89]</b>  British Jour- nal of Hae- matology	Multicenter (23 Australi- an centers), double-blind, placebo- controlled, randomized clinical trial  Two arms N = 155 Australia 09/2006- 04/2010	AML Pa- tients  46±12 vs. 44±12 yrs.  m/f  Induction CTX with idarubicin, high-dose cytarabine and etop- side	N = 76 Palifermin 60 µg/kg/d i.v. 3 d before- 3 d after CTX	N = 78 Placebo 60 µg/kg/d i.v. 3 d before-3 d after CTX	Primary Endpoint: Rate of grade 3-4 oral mucositis  Secondary End- points: Duration of se- vere oral mucosi- tis, incidence of severe gastroin- testinal toxicities (grades 3-4 vomit- ing, diarrhea, mucositis)	Diarrhea Grade 0 13/76 vs. 12/78 Grade 1 29/76 vs. 15/78 Grade 2 28/76 vs. 31/78 Grade 3 6/76 vs. 18/78 Grade 4 0/76 vs. 2/78  Diarrhoe-Score (1.36±0.86 vs. 1.78±1.05)	No differences in the incidence of severe nausea and vomiting and hepatic or renal toxicities	Funded in part from the National Health and Medical Research Council of Australia	<b>1b-/1+</b>  Primary objec- tive was mu- cositis  „Palifermin has activity as a mucosalpro- tectant in AML patients receiv- ing intensive chemothera- py.“

Referenz (Autor, Jahr, Jour- nal)	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Ver- blindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Ge- schlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Interven- tion vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Natriumhydrogencarbonat</b>									
<b>Tamura 2004 [91]</b>  Oncology	Mono- center, Cross-over randomized control trial, no blinding  Two arms N = 10 Japan 05/1999- 04/2000	Colon Can- cer/ Rectal Cancer,  61 (50-70) yrs.  m/f  Irinotecan (120 mg/m <sup>2</sup> )	N = 5, Sodium bicarbonate (3 g/day), domperi- done (30 mg/day), three times after meals, magnesium oxide (up to 3.0 g/day) three times daily, 1,5 l water pH >7	N = 5 No placebo was given Group A oral alkalization (OA) during the first course of CTX, Group B OA during second course of CTX	Toxicity Grading according to NCI-CTCAE Tumor Re- sponse Survival	Diarrhea Toxicity according NCI-CTCAE Grade 1 (0/5 vs.2/5) Grade 2 (0/5 vs.0/5) Grade 3 (0/5 vs. 0/5) Grade 4 (0/5 vs. 1/5) Diarrhea Score (0 [0] vs. 0.6 [1.26]) Incidence of diarrhea (0 % vs. 30 %; p = 0.0833)  Complete Remission (1 pa- tient), Stable disease (8 patients), Progressive disease (1 patient)	No significant differences of leukopenia, neutro- penia	No declarati- on	<b>2b- /1-</b>  No blinding, small sample size  “... reduced the incidence of diarrhea and gastrointesti- nal symptoms ... results sug- gest that oral alkalization can control diar- rhea ... without decreasing the blood levels of irinotecan and its active me- tabolites...”

Referenz (Autor, Jahr, Jour- nal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Neomycin</b>									
<b>De Jong 2006 [92]</b>  The Oncol- ogist	Multicenter, double-blind, randomized, placebo- controlled trial  Two arms N = 62 Netherlands 12/2001- 10/2004	Malignant solid tu- mors  58 (36-80) yrs.  m/f  Irinotecan	N = 28 Irinotecan (350 mg/m <sup>2</sup> ) + Neomycin (660 mg 3x daily for 3 consecutive days, starting 2 days before CTX)	N = 34 Irinotecan (350 mg/m <sup>2</sup> ) + Placebo (660 mg 3x daily for 3 consecutive days, starting 2 days before CTX)	Diarrhea toxicity (NCI-CTCAE) Duration of Diar- rhea	Diarrhea Grade 0 (4/28 [14.3 %] vs. 2/34 [5.9 %]) Grade 1 (11/28 [39.3 %] vs. 15/34 [44.1 %]) Grade 2 (8/28 [28.6 %] vs. 6/34 [17.6 %]) Grade 3 (5/28 [17.9 %] vs. 11/34 [32.4 %])  Diarrhea Score [SD] 1.5 [0.96] vs. 1.77 [0.99]  Duration of diarrhea, days (4.0 (0-8) vs. 4.9 (0-12), p = 0.32)	Patients receiving neomy- cin had a 4,5-fold higher risk for grade 2 nausea than those receiving pla- cebo (39.3 % vs. 8.8 %, p < 0.01)	Grant from Aventis Pharma, Pfizer BV	<b>1b / 1+</b>  “Our results do not suggest a major role for neomycin as prophylaxis for irinotecan- induced de- layed-type diarrhea.”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Ver- blindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Octrotid LAR</b>									
<b>Hoff 2014 [93]</b>  Journal of Clinical On- cology	Multicenter, open-label, randomized phase III trial  Two arms N = 139 Brazil 04/2008- 04/2010	Colorectal Cancer  57.0 [27.9- 78.9] yrs. vs. 56.3 [22.4-76.7] yrs.  m/f  Fluoroura- cil, Cape- citabin, Oxaliplatin, Irinotecan (IFL, FOLFIRI, FOLFOX, IROX, XELIRI, XELOX)	N = 68 Octreotid LAR 30 mg i.m. every 4 weeks, re- gardless of the duration of CTX First injection at initiation of CTX, treatment for 6 months or until discontinua- tion of CTX	N = 71 No treatment	Primary endpoint: Proportion of patients develop- ing diarrhea dur- ing treatment  Secondary end- points: Frequency and severity of diar- rhea, CTX dose- reductions be- cause of diarrhea Number of hospi- talizations due to diarrhea, i.v. hydration/ opi- oids for control of diarrhea	Diarrhea Grade 1: (21/51 [41.2 %] vs. 15/56 [26.8 %]) Grade 2: (13/51 [25.5 %] vs. 29/56 [51.8 %]) Grade 3: (17/51 [33.3 %] vs. 12/56 [21.4 %]) Grade 4: (0/51 [0 %] vs. 0/56 [0 %])  Diarrhea Score 1.92 [0.87] vs. 1.95 [0.70]  CTX dose-reduction (32.0 % [95 % CI: 20.8 %-45.8 %] vs. 12.3 % [95 % CI: 6.4 %- 22.5 %]; p = 0.019)	No completion of the study (20/68 [29.4 %] vs. 13/71 [18.3 %]) Deaths 21.2 %, Adverse events 18.2 %, Withdrawal of informed consent 15.2 %, Noncompliance 15.2 %, Loss to follow-up 6.1 %  Drug-related Grade 1+2 adverse events (7.4 % vs. 23.5 %) No Grade 3 or 4 adverse events due to Octreotid LAR  Follow-up: patients evalu- ated for toxicity and re- sponse every 4 weeks Patient-reported (diary)	Novartis	<b>1b- / 1-</b>  No blinding, no placebo was given  “This study could not prove the efficacy of octreotide LAR in the preven- tion of CID.”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahme in der Kontrollgruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Racecadotril</b>									
<b>Ychou 2000</b> [192]  American Journal of Clinical Oncology	Multicenter, open-label, randomized phase II study  Two arms N = 136 France	Metastatic colorectal cancer  61 (31-75) yrs.  m/f  Irinotecan HCl (350 mg/m <sup>2</sup> )	N = 66 300 mg Racecadotril (Tiorfan) per day, 15 days, starting the first day of infusion (one capsule every 8 hrs. per day)	N = 68 No placebo was given	Delayed diarrhea (episodes of increased frequency of stools occurring after the first 24 hrs. after the Irinotecan HCl infusion)  Primary endpoint: Reduction in the incidence of severe diarrhea	Diarrhea Grade 1: 7/66 (11 %) vs. 5/68 (7 %) Grade 2: 22/66 (33 %) vs. 19/68 (28 %) Grade 3: 24/66 [36.3 %] vs. 28/68 [41.1 %] Grade 4: 3/66 [4.5 %] vs. 3/68 [4.4 %] Grade 3+4: 27/66 [40.9 %] vs. 31/68 [45.5 %]  Number of days with diarrhea: 4.0 (1-20) vs. 4.0 (1-22)  Study withdrawal because of diarrhea: 5/66 (7.6 %) vs. 6/68 (8.8 %)  Diarrhea Score [SD] 2.05 [1.13] vs. 2.04 [1.20]	No comparison of response are given	No declaration	<b>1b- / 1-</b>  Open-label study, no blinding No CI or p-value was given  "This study has shown that Tiorfan given prophylactically at 300 mg/day has no effect on delayed diarrhea."

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahme in der Kontrollgruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Prä-, Pro- und Synbiotika</b>									
<b>Österlund 2007 [95]</b>  British Journal of Cancer	Monocentric, open-label, prospective, randomized, phase III study  Two Arms N = 150 Finland 11/1997-08/2001	Colorectal and Rectal Cancer  60 (31-75) yrs.  m/f  5-FU based regimens Rectal cancer patients received locoregional radiotherapy (n = 8)	N = 97 Lactobacillus rhamnosus (1-2 x 10 <sup>10</sup> per day) and fibre (11 g guar gum per day) during CTX on cycle days 7-14, for 8 days per month	N = 51 No Placebo was given	Primary Endpoint: Frequency of severe diarrhea	Diarrhea Any Grade (76/97 [78 %] vs. 43/51 [84 %]; p = 0.39) Grade 0-2 (76/97 [78 %] vs. 32/51 [63 %]) Grade 3-4 (21/97 [22 %] vs. 19/51 [37 %])  Abdominal discomfort resulting from flatulence, borborygmia or abdominal distension Grade 2 or 3 (2 % vs. 12 %; p = 0.025)	No Lactobacillus-related toxicity, Compliance excellent hospital care for bowel toxicity (8 % vs. 22 %, p = 0.021) CTX-dose reductions due to bowel toxicity (21 % vs. 47 %, p = 0.0008)  9 (18 %) patients discontinued fibre supplementation due to a taste aversion  Follow-up: 2-6 months post-treatment Patient- and medical staff-reported	Cancer Society of Finland, Finnish Medical Association	<b>1b- / 1+</b>  No blinding  “We conclude that <i>Lactobacillus</i> GG supplementation is well tolerated and may reduce the frequency of severe diarrhea and abdominal discomfort related to 5-FU-based chemotherapy.”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahme in der Kontrollgruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen <b>Bewertung des Autors</b>
<b>TGF-β2</b>									
<b>Antoun 2009 [96]</b>  Journal of Clinical Nutrition and Metabolism	Monocentric, prospective, double-blind, randomized controlled clinical trial  Two Arms N = 13 Switzerland 02/2005- 09/2006	Colorectal cancer patients  60±9 yrs.  5-FU based CTX	N = 9 During each cycle patients received 750- 1000 ml oral formula/ 24 h containing 2 ng TGF-β2/mg protein + other food desired Formula administered 2 d before, 2 d during and 3 d following CTX (7 d/cycle)	N = 4 During each cycle patients received 750- 1000 ml oral formula/ 24 h + other food desired Formula was administered 2 d before, 2 d during and 3 d following CTX (7 d/cycle)	Primary Endpoint: Days of Diarrhea/days of nutrition (Incidence of diarrhea)	Incidence of at least one diarrheal episode (4 [44 %] vs. 3 [75 %])  Percentage of number of days with diarrhea in relation to total days with product intake (26±34 % vs. 72±33 %)  Mean number of episodes with liquid diarrhea per day of product intake (0.67±1.39 vs. 1.80±1.61)	Study was prematurely stopped due to low accrual of patients  9 randomized patients never ate the formula and were excluded TGF-β2-enriched formula was better tolerated than the control formula, average daily formula intake per patient was higher in the TGF-β2 group compared with the control group	Nestec Ltd.	<b>2b- / 1-</b>  Very small sample size Missing baseline data (sex)  „... enteral TGF-β2 could efficiently reduce 5-fluorouracil chemotherapy-induced diarrhoea in colorectal cancer patients, warranting larger randomised studies.“

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patientenmerkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präventiven Maßnahme in der Kontrollgruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>PHY906 Chinese Herbal Medicine</b>									
<b>Kummar 2011 [97]</b>  Clinical Colorectal Cancer	Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose escalation, crossover Phase I Study  Four arms N = 29 USA	Advanced colorectal cancer (previously untreated)  44-47 yrs.  m/f  IFL (Irinotecan, 5-FU, Leucovorin)	PHY906 administered orally  Cohort I (N = 11) 1.2 g PHY906 Cohort II (N = 3) 2.4 g PHY906	Placebo Cohort I (N = 12) 1.2 g Placebo Cohort II (N = 3) 2.4 g Placebo	Adverse Events (NCI-CTC Version 2.0 Grade 1 and 2) Adverse Events (NCI-CTC Version 2.0 Grade 3 and 4)	Diarrhea Grade 1 Cohort I (2/11 vs. 3/12) Cohort II (0/3 vs. 1/3) Grade 2 Cohort I (2/11 vs. 3/12) Cohort II (2/3 vs. 0/3) Grade 3 Cohort I (0/11 vs. 0/12) Cohort II (0/3 vs. 2/3)  Diarrhea Score Cohort I 0.54 [0.82] vs. 0.75 [0.87], Cohort II 1.33 [1.16] vs. 2.33 [1.16]  Use of Loperamide Cohort I (3/11 [27.3 %] vs. 7/12 [58.3 %]) Cohort II (2/3 [66,7 %] vs. 3/3 [100 %])	Adverse events Cohort I (11/11 vs.11/12) Cohort II (2/3 vs. 2/3)	Supported in part by Phytoceutica	<b>2b- / 1-</b>  Very small Sample size  "Treatment with PHY906 did not alter the pharmacokinetics of 5-FU, irinotecan or the irinotecan metabolite SN-38."

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentri- sch, Ver- blindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Ge- schlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Kampo medicine Hangeshashin-to (TJ-14)</b>									
<b>Mori 2003 [158]</b>  Cancer Chemother- apy and Pharmacolo- gy	Monocentric, Randomized comparative Trial,  Two arms, N = 41 Japan	Advanced non-small-cell lung cancer  37-75 yrs.  m/f  Irinotecan (160 mg/m <sup>2</sup> ) and Cisplatin	N = 18 TJ-14, total 7.5g/day; 3 times a day before each meal, equal doses beginning more than 3 days before the start of the CTX for a minimum of 21 consecu- tive days after start of CTX	N = 23 No placebo was given	CTC Grade of Diarrhea  Mean and total Frequency of Diarrhea  Mean and total Duration (days) of Diarrhea	Diarrhea Grade 0 (2/18 vs. 0/23) Grade 1 (5/18 vs.7/23) Grade 2 (10/18 vs.6/23) Grade 3 (1/18 vs. 6/23) Grade 4 (0/18 vs. 4/23) Grade 3+4 (1/18 vs. 10/23; p = 0.018)  Diarrhea Score 1.55 [0.78] vs. 2.3 [1.11] Mean Frequency (2.39 vs. 3.52; p = 0.17) Total Frequency (204 vs. 515; p = 0.32) Mean Duration, days (4.4 vs. 4.7) Total duration, days (80 vs. 109)	No serious side effects of TJ-14 were seen, except for two patients who had Grade 1 constipation	Aid for Can- cer Research from the Ministry of Health, Labour and Welfare;  Foundation for the Pro- motion of Cancer Re- search	<b>2b- / 1-</b>  Total days of study medica- tion remains unclear, no placebo- treatment of control group  "TJ-14 was effective in preventing and controlling CPT-11- induced diar- rhea."

### Anlage 3 Evidenztabelle zur Therapie der CID

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Ver- blindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Ge- schlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Interven- tion vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Octreotid</b>									
<b>Cascinu 1994 [99]</b>  Oncology	Monocentric, double-blind, randomized trial  Two arms N = 43 Italy	Ovary, Lung, Head and Neck carci- nomas, Soft tissue sar- comas  61 (38-70) yrs. vs. 60 (43-68) yrs.  m/f  Cisplatin- containing regimens (60- 120 mg/m <sup>2</sup> )	N = 23 0,1 mg Oc- treotide s.c. 15 min and 6 h after CTX	N = 20 0,1 mg Placebo (1 cm <sup>3</sup> saline) s.c. 15 min and 6 h after CTX	Primary out- come: Diarrhea (>2 loose bow- el movements) during the 24 h period follow- ing the admin- istration of CTX	No loose bowel movements 22/23 (95 %; 95 % CI: 77-99 %) vs. 5/20 (25 %; 95 % CI: 11-47 %); p = 0.01  Diarrhea 1/23 [5 %] vs. 15/20 [75 %]  Median number of loose bow- el movements [range] 0 [0-4] vs. 4 [3-10]	No differences in the incidence and severity of vomiting and nausea  Octreotide well tolerated, no definite side effects related to its use	No declara- tion	<b>1b- / 1-</b>  „... octreotide is more effec- tive than pla- cebo in con- trolling diar- rhea following cisplatin chemothera- py“

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Ver- blindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Octreotid vs. Loperamid</b>									
<b>Cascinu 1993 [100]</b>  Journal of Clinical On- cology	Monocentric, randomized control trial  Two Arms N = 41 Italy	Colorectal, gastric, pancreatic, breast cancer  42-68 yrs.  m/f  5-FU con- taining regimens (5-FU, Leucovorin, Cisplatin, Epi- Doxorubi- cin)	N = 21 Octreotid 2x 0,1 mg /d s.c. for three days	N = 20 Loperamid 4 mg/day p.o. initially, 2 mg every 6 h for 3 days	Complete re- sponse  Median stool frequency during therapy	Complete Response Oc- treotid vs. Loperamid (19/21 [90 %; 95 % CI: 71-91 %] vs. 3/20 [15 %; 95 % CI: 6-38 %]; p < 0.005)  Stool frequency Median [Range] Octreotid vs. Loperamid Day 1 (4 [0-9] vs. 5 [4-9]) Day 2 (3 [0-5] vs. 5 [4-9]) Day 3 (0 [0-4] vs.5 [0-9])	No adverse events were reported in both arms during treatment	No declara- tion	<b>2b-/1-</b>  No blindung  „Octreotide seems to be more effective than loperamide in control of diarrhea amd elimination of the need for replenishment of fluids and electrolytes.“

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Ver- blindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Octreotid vs. Loperamid</b>									
<b>Gebbia 1993 [101]</b>  Anticancer Drugs	Monocentric, randomized control trail  Two arms N = 40 Italy	Breast , gastric, colorectal, head/neck carcinoma  57 yrs. (mean)  m/f  5-FU con- taining regimens	N = 20 Octreotide 0,5 mg s.c. 3x/d until complete remission of diarrhea	N = 20 Loperamide 4 mg p.o. 3x/d until complete remission of diarrhea	Complete treat- ment response within 4 days of therapy  Treatment-failure  Mean duration of antidiarrheal treatment to achieve complete remission (days)	Complete Response: oc- treotide 16/20 [80 %] vs. loperamide 6/20 [30 %] (p < 0.001)  Treatment-failure: oc- treotide 1/20 [5 %] vs. loperamide 5/20 [25 %]  Days of treatment duration to achieve complete remis- sion: octreotide 3.4 vs. loperamide 6.1 (p < 0.001)	Treatment with octreotide well tolerated	No declara- tion	<b>2b -/ 1-</b>  No blinding  „Subcutaneous octreotide is highly effective in the man- agement of chemotherapy- related diar- rhea in cancer patients.“

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Ver- blindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Octreotid vs. Loperamid</b>									
<b>Geller 1995 [103]</b>  American Journal of Hematology	Monocentric, randomized control trial  Two arms N = 36 USA 02/1993- 07/1993	Bone mar- row trans- plants and leukemia patients who devel- oped ≥ 600ml of stool vol- ume in a 24-hr period  26-68 yrs.  m/f  Induction CTX	N = 22 Octreotid 150 µg i.v. over 24 h in hyperalimen- tation so- lution or in 250 ml nor- mal saline For patients who had minor or no response, octreotide was doubled every 48 h to a maximum of 2400 µg	N = 13 Loperamid 4 mg p.o. every 6 h for 48 h	Primary Endpoint: Major response (≥ 50 % decrease from baseline stool volume over last 24 hrs.)  Secondary end- points: Minor response (20-49 %) No response (< 20 %)	Loperamide Major Response: 12/13 [92 %] patients at 48h  Octreotide Major Response: 10/18 [56 %] Minor Response: 6/18 [33 %] No Response: 2/18 [11 %]	No major adverse events reported for either treat- ment arm  Octreotide: 1/22 patient experienced abdominal cramping and flatulence: early discontinuation	Research Grant from Sandoz Pharmaceu- tical	<b>2b-/1-</b>  Small sample size No blinding  „Loperamide at maximal doses of 4 mg po q6h is more effec- tive than oc- treotide 150 micrograms CI in treating diarrhea fol- lowing chemo- therapy in BMT and leukemia patients.”

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Ver- blindung, Randomisie- rung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Interven- tion vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität (Follow-up) Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Octreotid vs. Loperamid</b>									
<b>Nikou 1994 [102]</b>  Hellenic Journal of Gastro- enterology	Monocentric, randomized prospective study  Two arms N = 16 Greece	Colorectal and gastric carcino- mas, acute non- lympho- blastic leukemia  60 (49-74) yrs.  m/f  Metho- trexat, 5-FU, Leu- covorin  Cytosine, Arabino- side, Amsacrine	N = 8 Octreotide 0,1 mg s.c. every 8 hrs.	N = 8 Loperamide 2 mg p.o. every 6 hrs.	Complete treatment response within 3 days	Complete treatment response within 3 days Octreotide 8/8 [100 %] vs. Loperamide 2/8 [25 %]	No adverse events de- scribed	No declara- tion	<b>2b- / 1-</b>  Very small sample size No blinding  „... Octreotide seems to be very effective for the treat- ment of chem- otherapy- induced diar- rhea.“

## Anlage 4 Evidenztabelle zur Prävention der RID

Referenz Autor, Jahr, Journal	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Verblin- dung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Ge- schlecht (m/w), RT	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Be- schreibung der präventiven Maßnahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Interventi- on vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwer- tung: Angabe von Gründen <b>Bewertung des Autors</b>
<b>5-Aminosalicylsäure (5-ASA, Mesalizin, Olsalazin)</b>									
<b>Baughan 1993 [104]</b>  Clinical On- cology	Moncenter randomized, placebo- controlled trial  Two arms N=73 UK	Carcinoma of uterus and cervix, bladder and prostate, rectum  Radical pelvic radio- therapy	N = 34 5-ASA 800 mg t.d.s. tablets, started 24 h before RT, continued for 4 weeks after completion	N= 38 Placebo (identi- cal looking) 800 mg t.d.s. tablets started 24 h before RT, continued for 4 weeks after completion	Diarrhea graded as none (0), mild (1), moderate (2) and severe (3)  Number of days with symptoms	Acute bowel disturbance (32/34 [94 %] vs. 31/38 [82 %]) Diarrhea (31/34 [91.2 %] vs. 28/38 [73.7 %])  Severity of diarrhea (maximum change from baseline) (0.73 vs. 0.45)  Requirements for antidiarrhoe- als (19/34 [55.9 %] vs. 10/38 [26.3 %])	Stop taking medication in the 5-ASA arm: severe diarrhea (1 patient), nausea and vomiting (1), rash (1)  No Patient stopped taking the placebo	Smith Kline and French (provided study- medication and placebo)	<b>2b/1-</b>  Missing pa- tient data, insufficient documenta- tion  "5-ASA thus has no protec- tive effect against acute radiation enteritis and appears to worsen it."

Referenz Autor, Jahr, Journal	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Verblin- dung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Ge- schlecht (m/w), RT	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Be- schreibung der präventiven Maßnahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Interventi- on vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwer- tung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>5-Aminosalicylsäure (5-ASA, Mesalazin, Olsalazin)</b>									
<b>Martenson 1996 [105]</b>  Int J Radiation Oncology Biol Phys	Monocenter Randomized, placebo- controlled study  Two arms N = 58 USA 08/1993- 02/1994	Cancer in the pelvis, without mestastases beyond regional lymph nodes  68.1 vs. 69.8 yrs.  m/f  Total irradi- ation 45- 53.5 Gy, daily 1.7- 2.1 Gy	N = 30 250 mg olsala- zine, two capsules twice daily	N = 28 250 mg placebo, two capsules twice daily	Primary Endpoint: Diarrhea  Secondary Endpoint: rectal bleeding, ab- dominal cramping, tenesmus	Diarrhea Grade 0 (6/30 [20 %] vs. 7/28 [25 %]) Grade 1 (4/30 [13 %] vs. 10/28 [36 %]) Grade 2 (2/30 [7 %] vs. 7/28 [25 %]) Grade 3 (7/30 [23 %] vs. 4/28 [14 %]) Grade 4 (11/30 [37 %] vs. 0/28 [0 %])	Study closed early, be- cause preliminary analysis showed excessive diar- rhea in patients random- ized to olsalazine	Public Health Service Grants, Grants from the National Cancer Insti- tute	<b>1b/1+</b>  “Administra- tion of olsala- zine during pelvid radia- tion therapy resulted in an increased incidence and severity of diarrhea. Olsalazine is contraindicat- ed in patients receiving pelvic radia- tion therapy”

Referenz Autor, Jahr, Journal	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Verblin- dung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Ge- schlecht (m/w), RT	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Be- schreibung der präventiven Maßnahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Interventi- on vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwer- tung: Angabe von Gründen <b>Bewertung des Autors</b>
<b>5-Aminosalicylsäure (5-ASA, Mesalizin, Olsalazin)</b>									
<b>Resbeut 1997 [106]</b>  Radiotherapy and Oncology	Multicenter (six radiother- apy units)  Randomized, double-blind  Two arms N = 153 France 02/1993- 05/1994	Prostate and uterus cancer  64±9 yrs.  Standard- ized radio- therapy procedures ≥ 45 Gy in 4.5-5 weeks, daily dose 1.8-2.0 Gy	N = 74 4 g/d Pen- tasa® two tablets four times a day (each 500 mg) throughout the irradiation period Plus low fiber and low lac- tose diet	N = 79 4 g/d Placebo two tablets four times a day (coloring agent, activated char- coal, magnesi- um stearate, talc, cellulose, water) throughout the irradiation period Plus low fiber and low lactose diet	Primary Endpoint: Diarrhea, Severity (Grading according WHO), Duration  Secondary Endpoints: use of antidiarrheal agents, abdominal pain, body weight, tolerance to drug treatment	Diarrhea during irradiation (51/74 [69 %] vs. 52/79 [66 %]) Grade 0 (22/74 [29.6 %] vs. 27/79 [34.2 %]) Grade 1 (15/74 [19.7 %] vs. 24/79 [30.1 %]) Grade 2 (27/74 [36.6 %] vs. 22/79 [27.4 %]) Grade 3 (10/74 [14.1 %] vs. 6/79 [8.2 %]) Duration of diarrhea (22.7±15.7 vs. 22.1±14.8)  Abdominal pain less frequently reported at d28 in the interven- tion group (34 % vs. 51 %) Use of antidiarrheal agents and evolution of body weight did not differ between the groups	Drop-out before the end of irradiation because of side effects (8/74 vs. 5/79)	No infor- mation	<b>2b/1-</b>  Placebo doubtful (acti- vated char- coal)  “Mesalazine 4g7d did not decrease the symptoms of ARE.” (acute radiation enteritis)

Referenz Autor, Jahr, Journal	Studientyp	Patienten- merkmale	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Interventi- on vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwer- tung: Angabe von Gründen <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Cholestyramin</b>									
<b>Chary 1984 [107]</b>  Int. j. Radia- tion Oncology Biol. Phys.	Monocenter Randomized, double-blind study  Two arms N = 33 Canada	Cervix and prostate can- cer  67.9±7.1 vs. 68.1±6. yrs.  m/f  Radiation mean dosis: 49.60±1.8 Gy	N = 17 Low fat diet (40 g/d) + 4 g cholestyra- mine twice daily after the second week	N = 16 Low fat diet (40 g/d) 4 g placebo twice daily	Diarrhea Incidence	Diarrhea Incidence (1/17 vs. 6/16)	Good compliance in both groups Nausea/Emesis (6/17 vs. 2/16) Abdominal cramping (6/17 vs. 2/16)	Dr. J.E. Knapp, Bristol-Myers Pharmaceuti- cal group supplied the mediacation	<b>2b/1-</b>  Small sample size  “Cholestyra- min is effec- tive in pre- venting acute diarrhea induced by pelvic irradia- tion in pa- tients receiv- ing a low fat diet but is associated with side effects.”

Referenz Autor, Jahr, Journal	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Verblin- dung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Ge- schlecht (m/w), RT	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Be- schreibung der präventiven Maßnahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Interventi- on vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwer- tung: Angabe von Gründen <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Glutamin</b>									
<b>Kozelsky 2003 [108]</b>  Journal of Clinical On- cology	Multicenter (14 Institu- tions) Phase III, randomized, double-blind study  Two arms N = 129 USA 02/1998- 10/1999	Rectal, prostate, gynecologic cancers  69 (34-86) yrs.  m/f	N = 64 4 g Glutamine orally, twice a day (morning and evening), beginning with the first or second day of RT and continuing for 2 weeks after RT	N = 65 4 g Placebo (glycine) orally, twice a day (morning and evening), begin- ning with the first or second day of RT and continuing for 2 weeks after RT	Primary Endpoints: Incidence of Diarrhea, Maximum Grade of diarrhea and diarrhea score (NCI-CTCAE)	Any diarrhea (80 % vs. 79 %) Grade 0 (20 % vs. 21 %) Grade 1 (25 % vs. 29 %) Grade 2 (34 % vs. 32 %) Grade 3 (17 % vs. 16 %) Grade 4 (3 % vs. 3 %)  Stools per day (mean number) physician reported (3.0 vs. 3.2)  Stools per day (mean number) patient reported (3.1 vs. 3.3)	No medication specific adverse events	Public Health Service Grants	<b>1b/1+</b>  “There is no evidence of a beneficial effect of glu- tamine during pelvic RT.” (Radiotherapy)

Referenz Autor, Jahr, Journal	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Verblin- dung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Ge- schlecht (m/w), RT	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Be- schreibung der präventiven Maßnahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Interventi- on vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwer- tung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Glutamin</b>									
<b>Vidal- Casariego 2014 [109]</b>  Journal of Parenteral and Enteral Nutri- tion	Monocenter Double-blind, randomized, controlled trial  Two arms N = 69 Spain	Pelvic or abdominal malignan- cies  64.9±9.7 vs. 68.1±10.0 yrs.  m/f  21.6 Gy vs. 25 Gy	N = 34 Glutamin (30 g/d) 3 sachets á 10 g per day, dis- solved in 200 ml water, drunk after meal 3 days before the start of the RT until completion of RT	N= 35 Placebo Casein (30 g/d) 3 sa- chets á 10 g per day, dissolved in 200 ml water, drunk after meal 3 days before the start of the RT until comple- tion of RT	Intestinal toxicity classified according RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) criteria	Visit 2 (in the middle of RT- Treatment) (p = 0.001) Diarrhea Grade 0 (19/34 [55.9 %] vs. 33/35 [93.9 %]) Grade 1 (8/34 [23.5 %] vs. 2/35 [6.1 %]) Grade 2 (7/34 [20.6 %] vs. 0/35 [0 %]) No Grade 3-4 diarrhea	No differences in adverse- events between both groups  Glutamine-treatment was well tolerated, four pa- tients in the control- group stopped treatment due to vomiting	No infor- mation	<b>1b/1+</b>  “Glutamine does not prevent the development of enteritis during RT.”

Referenz Autor, Jahr, Journal	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Verblin- dung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Ge- schlecht (m/w), RT	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Be- schreibung der präventiven Maßnahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Interventi- on vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwer- tung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Octreotid LAR</b>									
<b>Martenson 2008 [110]</b>  Journal of Clinical On- cology	Monocenter Randomized, double-blind study  Two arms N = 125 USA 05/2002- 10/2005	Rectum, prostate and gynecologi- cal cancer  m/f  45 Gy, 1.7- 2.1 daily	N = 62 Octreotide 100 µg s.c. day 1, fol- lowed by 20 mg depot octreotide i.m. on day 2 and 29	N = 63 Placebo s.c. day 1, followed by Placebo i.m. on day 2 and 29	Primary Endpoint: highest grade of diarrhea Incidence of rectal bleeding, abdominal cramps, tenesmus, constipation	Diarrhea Grade 0 (11/62 [18 %] vs. 16/63 [25 %]) Grade 1 (19/62 [31 %] vs. 20/63 [32 %]) Grade 2 (19/62 [31 %] vs. 14/63 [22 %]) Grade 3 (13/62 [21 %] vs. 13/63 [21 %])	Nocturnal bowel move- ments (43/61 [70 %] vs. 28/62 [45 %]) p = 0.004  Multiple bowel move- ments within 30 minutes (55/61 [90 %] vs. 43/62 [69 %]) p = 0.004  Blood in bowel move- ments (35/61 [57 %] vs. 22/62 [35 %]) p = 0.01	Grants by public health service Supplemen- tary funding and medica- tions provided by Novartis	<b>1b/1+</b>  “Octreotide is not indicated for prevention of diarrhea during pelvic radiation therapy.”

Referenz Autor, Jahr, Journal	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Verblin- dung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Ge- schlecht (m/w), RT	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Be- schreibung der präventiven Maßnahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwer- tung: Angabe von Gründen <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Octreotid LAR</b>									
<b>Zachariah 2010 [111]</b>  Journal of the National Cancer Insti- tute	Monocenter, randomized, double- blinded, place- bo-controlled study  Two arms N = 215 USA 12/2003- 02/2006	Anorectal cancer patients  27-85 yrs.  m/f  45 Gy, 1.5- 2 Gy daily	N = 109 4-7 days be- fore the start of RT 30 mg dose long- acting oc- treotide ace- tate (LAO) i.m. and on day 22 ±3 days of RT	N = 106 4-7 days before the start of RT 30 mg dose placebo i.m. and on day 22 ±3 days of RT	Primary Endpoint. Incidence of grade 2-4 acute diarrhea  Secondary End- points: treatment compliance, medi- cal resource utili- zation, patient- reported bowel function and quali- ty of life (QoL)	Diarrhea Grade 2-4 (48/109 vs. 52/106) Grade 3-4 (25/109 vs. 29/106)  No statistically significant differ- ence in patient-reported bowel function or QoL	No statistically significant difference in study drug compliance	Grants to the Radiation therapy On- cology Group (RTOG) from the National Cancer Insti- tute and Novartis	<b>1b/1+</b>  “...the prophylactic use of LAO did not prevent the incidence or reduce the severity of diarrhea and had no notable impact on patient-reported bowel function or QoL.”

Referenz Autor, Jahr, Journal	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Verblin- dung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Ge- schlecht (m/w), RT	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Be- schreibung der präventiven Maßnahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Interventi- on vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwer- tung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Probiotika</b>									
<b>Salminen 1988 [112]</b>  Clinical Radi- ology	Monocenter Randomized study  Two arms N = 24 Finnland	Cervix and uterus carcinoma  40-75 yrs.  female  Postopera- tive radia- tion therapy	N = 11 Dietary coun- selling (fat- free diet, low- residue diet) and 150 ml fermented milk test product 2x10 <sup>9</sup> live <i>Lactoba- cillus acidophi- lus</i> bacteria and 6,5 % lactulose  One per day, 5 days prior to RT, through- out RT and for ten days after finishing the treatment regimen	N = 10 Dietary counsel- ling (fat-free diet, low- residue diet)	Incidence of diar- rhea at different control times: be- fore treatment (1), during the treat- ment (2, 3, 4), six weeks after the treatment (5)	Incidence of diarrhea control time 1 (0/11 vs. 0/10) control time 2 (3/11 vs. 8/10) (p < 0.01) control time 3 (2/11 vs. 9/10) (p < 0.01) control time 4 (2/11 vs. 8/10) (p < 0.01) control time 5 (3/11 vs. 9/10) (p < 0.01)  Use of antidiarrhoeal drugs (1/11 vs. 6/10) (p < 0.01)	Test Group tolerated the yoghurt treatment well.	No infor- mation	<b>2b-/1-</b>  Small sample size, no blind- ing, no place- bo was given “The results indicated that the test prod- uct appeared to prevent radiotherapy- associated diarrhea.”

Referenz Autor, Jahr, Journal	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Verblin- dung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Ge- schlecht (m/w), RT	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Be- schreibung der präventiven Maßnahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwer- tung: Angabe von Gründen <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Probiotika</b>									
<b>Urbancsek 2001 [113]</b>  European Journal of Gastroenter- ology & Hepa- tology	Two centers Randomized, double-blind, parallel-group trial  Two arms N = 205 Hungary 08/1996- 06/1998	Irradiation in the lower abdomen (uterus or ovaries, prostate, rectum or miscellane- ous malignan- cies of the lower abdomen)  28-86 yrs.  m/f  Daily doses about 2 Gy	N = 102 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> sachets (con- taining 1,5 g <i>L. rhamnosus</i> equivalent to 1,5x10 <sup>9</sup> CFU)  3 times daily, suspended in water, 1 h after meals	N = 103 Placebo, identi- cal appearing (corn starch, cellulose, iron oxide, orange, caramel aroma)  3 times daily, suspended in water, 1h after meals	Primary Endpoints: Time to and fre- quency of anti- diarrhoeal rescue medication  Secondary End- points: Number of bowel movements Diarrhea Grading	Use of rescue medication (36/102 [35 %] vs. 49/103 [48 %]) Time to use rescue medication (138 h vs. 125 h)  Number of bowel movements at study start (6.4 vs. 6.6) Number of bowel movements at study end (2.4 vs. 3.2)  Diarrhea grading study start (2.0 vs. 2.0) Diarrhea grading study end (0.7 vs. 1.0)	Serious adverse events were not observed  Gastrointestinal problems (3/102 vs. 2/103)	Grant sup- port and financial assistance by Germania Phar- maceutika GmbH, Vienna, Austria	<b>1b-/1+</b>  Used Diarrhea Grading not clear  “Overall, there was a highly favour- able bene- fit/risk ratio in favour of Antibiophi- lus®.”

Referenz Autor, Jahr, Journal	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Verblin- dung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Ge- schlecht (m/w), RT	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Be- schreibung der präventiven Maßnahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Interventi- on vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwer- tung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Probiotika</b>									
<b>Delia 2007 [114]</b>  World Journal of Gastroen- terology	Monocenter Double-blind, placebo- controlled, parallel-group study  Two arms N= 490 Italy 05/1999- 12/2005	Adjuvant postopera- tive radia- tion therapy after sur- gery for sigmoid, rectal or cervical cancer	N= 243 VSL#3 (450 billions/g of viable lyophi- lized bacteria <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacteria</i> and <i>Strepto- coccus</i> ) one sachet t.i.d. from the first day of RT until the end of therapy	N= 239 Identical ap- pearing placebo, same schedule	Incidence and se- verity of radiation- induced diarrhea (WHO Grading)  Daily number of bowel movements  Time until use of loperamide as res- cue medication	Radiation-induced diarrhea (77/243 [31.6 %] vs. 124/239 [51.8 %]) Grade 3-4 Diarrhea (3/243 [1.4 %] vs.132/239 [55.4 %])  Daily bowel movements (5.1±3 vs. 14.7±6)  Mean time to use loperamide after the start of the study (122±8 h vs. 86±6 h)	Placebo withdrawal: severe diarrhea (6 pa- tients)  No tumor- or treatment- related deaths  No case of bacteremia, sepsis, septic shock due to lactobacilli	No infor- mation	<b>1b-/1+</b>  Missing base- line data  “Probiotic lactic acid- producing bacteria are an easy, safe and feasible approach to protect cancer patients against the risk of radia- tion-induced diarrhea.”

Referenz Autor, Jahr, Journal	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Verblin- dung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Ge- schlecht (m/w), RT	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Be- schreibung der präventiven Maßnahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwer- tung: Angabe von Gründen <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Probiotika</b>									
<b>Giralt 2008 [193]</b>  International Journal of Radiation Oncology	Monocenter Placebo- controlled, double-blind, randomized clinical trial  Two arms N = 85 Spain 11/2002- 12/2005	Cervical carcinoma (RT and weekly Cisplatin), endometrial adenocarci- noma (post- operative RT)  60.9±11.8 vs. 59.3±12.7 yrs.  Female  1.8–2 Gy/d, five times weekly for 5–6 weeks	N = 44 Probiotic drink containing <i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 at 10 <sup>8</sup> CFU/g 96 ml three times daily (fermented liquid yoghurt)	N = 41 Placebo pre- pared by steriliz- ing the active product	Primary endpoint: Proportion of nonresponders (grade ≥ 2 diar- rhea [NCI-CTCAE], need for rescue medication, with- drawal because of lack of efficacy)  Secondary End- points: time to develop grade 2 diarrhea, interval to first occurrence of Type 5,6 or 7 stools (Bristol Scale), quality of life, safety	Nonresponder (30/44 [68.2 %] vs. 24/41 [58.5 %]) Grade ≥ 3 diarrhea (20/44 [45.5 %] vs. 15/41 [36.6 %])  Rescue medication (16/44 [36.4 %] vs. 12/41 [29.3 %])  Bristol Scale Type ≥ 5 (soft or worse) (41/42 [97.6 %] vs. 41/41 [100 %]) Type ≥ 6 (fluffy or worse) (41/42 [97.6 %] vs. 41/41 [100 %]) Type 7 (watery) (35/42 [83.3 %] vs. 34/41 [82.9 %])	Study product was well tolerated, none of the adverse events reported was considered related	No infor- mation	<b>1b/1+</b>  “Nutritional intervention with the pro- biotic drink containing <i>L.casei</i> DN- 114001 does not reduce the incidence of radiation- induced diar- rhea... howev- er, it had a significant effect on stool consistency...”

Referenz Autor, Jahr, Journal	Studientyp	Patienten- merkmale	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Interventi- on vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwer- tung: Angabe von Gründen <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Probiotika</b>									
<b>Chitapanarux 2010 [116]</b> Radiation Oncology	Monocenter Prospective, randomized, double-blind, placebo- controlled study  Two arms N = 63 Thailand 01/2007- 04/2009	Advanced cervical cancer  47 vs. 52 yrs,  Female RT (200 cGY per fraction, five frac- tions a week) plus weekly Cisplatin	N = 32 2x10 <sup>9</sup> units of <i>Lactobacillus acidophilus</i> plus <i>Bifidobacte- rium bifidum</i> (equivalent to 2 capsules)  two times a day before meals (morn- ing and even- ing), begin- ning 7 days before start of RTX, continu- ing every day of RTX	N = 31 Identical ap- pearing placebo containing magnesium stearate, talc, purified water, 2 capsules  two times a day before meals (morning and evening), begin- ning 7 days before start of RTX, continuing every day of RTX	Incidence and severity of diar- rhea  Use of an- tidairrhoal medi- cation (Loperamide)	Diarrhea Grade 1 (29/32 [91 %]) vs. 17/31 [55 %]) Grade 2 (3/32 [9 %] vs. 13/31 [42 %]) Grade 3 (0/32 [0 %] vs. 1/31 [3 %])  Prevalence of formed stool (1/32 [3 %] vs. 0/31 [0 %]) Prevalence of soft stool (25/32 [78 %] vs. 11/31 [35 %]) Prevalence of liquid stool (6/32 [19 %] vs. 20/31 [65 %])  Use of Loperamide (3/32 [9 %] vs. 10/31 [32 %])	No information	No information	<b>1b/1+</b>  “Live <i>lactoba- cillus acidophi- lus</i> plus <i>bifidobacte- rium bifidum</i> reduced the incidence of radiation- induced diar- rhea and the need for anti- diarrheal medication and has a significant benefit on stool con- sistency.”

Referenz Autor, Jahr, Journal	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Verblin- dung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Ge- schlecht (m/w), RT	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Be- schreibung der präventiven Maßnahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Interven- tion vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwer- tung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Psyllium</b>									
<b>Murphy 2000</b> [117]  Canadian Oncology Nursing	Monocenter (two sites) Randomiza- tion, no blind- ing, pilot study  Two arms N = 60 Canada 18 months	Prostata and gynecologic cancer  46-79 yrs.  m/f  4000 cGy in 20 fractions over 4 weeks	N = 30 Psyllium	N = 30 No medication	Murphy Diarrhea Scale (MDS): 1 – Mild (< 11 % days with diarrhea) 2 – moderate (11- 20 %) 2 – severe (> 20 %)  Bowel movements per day  Consistency of stools  Anti-diarrhea- medication	MDS severity rating mild (17/30 vs. 7/30) moderate (2/30 vs. 6/30) severe (11/30 vs. 17/30)  Mean MDS Score (1.80±0.96 vs. 2.33±0.84)  Incidence of diarrhea (18/30 [60 %] vs. 25/30 [83 %])	No information	Partial funding by Procter& Gamble Corpo- ration	<b>2b-/2-</b>  No blinding, no placebo, use of a not validated scale, no description of study drug, dosage, etc.  “Metamucil was an effec- tive method of controlling radiation- induced diar- rhea.”

Referenz Autor, Jahr, Journal	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Verblin- dung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Ge- schlecht (m/w), RT	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Be- schreibung der präventiven Maßnahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Smektit</b>									
<b>Hombrink 2000 [54]</b>  Strahlen- therapie und Onkolo- gie	Monozent- risch Doppelblinde, randomisierte, Placebo- kontrollierte Studie  Zwei Arme N = 176 Deutschland 04/1994- 05/1995	Becken-bzw Abdominal- bestrahlung bei Cervix- CA, Rectum- CA, Prosta- ta-CA, Lym- phome  61,6±12,2 vs. 60,1±12,56 Jahre  m/w  Gesamtdosis im Mittel 49,8 Gy, tägliche Einzeldosis im Mittel 1,9 Gy	N = 85 Schichtsilikat Smektit täg- lich 2x 6 mg	N= 91 Placebo (Stärke, Maltodextrin, Glucosehydrat, Na-Saccharin) täglich 2x 6 mg	Hauptzielkriterium: Zeitraum bis zum Auftreten einer bestrahlungsindu- zierten Diarrhoe (≥ 3 breiige Stüh- le/d)	Inzidenz der Diarrhoe (51/85 vs. 54/91)  Medianer Zeitraum bis zum Auf- treten einer Diarrhoe (20 d [95 % CI: 17-32 d] vs. 18 d [95 % CI: 15- 26 d])	Keine signifikanten Unter- schiede bzgl. Art und Inzidenz der Nebenwir- kungen	Keine Infor- mation	<b>1b/1+</b>  „Durch den prophylakti- schen Einsatz eines Smektit- präparates als Antidiarrhoi- kum...kann die Entstehung einer bestrah- lungsinduzier- ten Diarrhö verzögert wer- den, eine statis- tische Signifi- kanz konnte jedoch...nicht nachgewiesen werden.“

Referenz Autor, Jahr, Journal	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Verblin- dung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Ge- schlecht (m/w), RT	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Be- schreibung der präventiven Maßnahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Sucralfat</b>									
<b>Henriksson 1990 [118]</b>  European Journal of Gynaecologi- cal Oncology	Monocenter, Open random- ized study  Two arms N = 45 Sweden	Gynaecologi- cal cancer (Ovarian, endometrial and cervical carcinoma  Individual radiation dose plan- ning, 2/23 patients in the placebo group re- ceived concomitant CTX	N = 22 4 times daily 2 g Sucral- phate from start until end of RT	N = 23 No placebo was given	Diarrhea Scale, non- validated 1 – no change in bowel habit (“nor- mal”) 2 – Increase in frequency and loose stools 3 – marked increase in frequency and watery stools	Diarrhea Grade 1 (14/22 vs. 6/23) Grade 2 (3/22 vs. 4/23) Grade 3 (3/22 vs. 11/23) Incidence all grades (20/22 vs. 21/23)	Two patients discontin- ued early because of nausea and meteorism probably due to sucralfate	Grants from the Swedish Society Against Can- cer  Lion’s Cancer Research Foundation, Sweden	<b>2b-/1-</b>  No blinding, small sample size, missing baseline data  “...sucralfate seems to be promising in preventing radiation- induced bowel discomfort.”

Referenz Autor, Jahr, Journal	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Verblin- dung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Ge- schlecht (m/w), RT	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Be- schreibung der präventiven Maßnahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwer- tung: Angabe von Gründen <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Sucralfat</b>									
<b>Henriksson 1992 [119]</b>  Journal of Clinical On- cology	Monocenter Double-blind, randomized study  Two arms N = 66 Sweden 03/1988- 06/1989	Prostate and urinary bladder carcinomas  Total dose 64 Gy, 2 Gy/d over 5-6 weeks	N= 32 Sucralfate granules 2 weeks after RT start and continued for 6 weeks One dosage package (1 g) dissolved in water 6x/d	N= 34 Placebo 2 weeks after RT start and continued for 6 weeks One dosage package (1 g) dissolved in water 6x/d	Incidence diarrhea, all grades	Incidence Diarrhea, all grades (14/32 vs. 27/34)  Loperamide consumption (3/32 vs. 14/34)	No evidence of adverse effects associated with sucralfate	No infor- mation	<b>1b/1+</b>  Missing pa- tient data  “...sucralfate can be of beneficial value in di- minishing bowel discom- fort during treatment and ... also reduces the late bowel disturbances that follow radiotherapu- etic treat- ment of pelvic malignancies.”

Referenz Autor, Jahr, Journal	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Verblin- dung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Ge- schlecht (m/w), RT	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Be- schreibung der präventiven Maßnahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwer- tung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Sucralfat</b>									
<b>Martenson 2000 [53]</b>  Journal of Clinical On- cology	Monocenter Randomized, double-blind study  Two arms N = 123 USA 04/1996- 05/1997	Cancer in the pelvis without distant metastases  m/f  45 Gy, 1.7- 2.1 Gy per day	N = 62 500 mg Su- cralfate orally every 6 h, continued for duration of treatment unless grade 3 or worse diarrhea occurred	N = 61 500 mg Placebo (cellulase) orally every 6 h, con- tinued for dura- tion of treat- ment unless grade 3 or worse diarrhea occurred	Primary End- points: Frequency and severity of RT- induced diarrhea  Secondary End- points: Bleeding, tenes- mus, constipation, abdominal cramp- ing	Diarrhea Grade 0 (16/62 [26 %] vs. 17/61 [28 %]) Grade 1 (13/62 [21 %] vs. 19/61 [31 %]) Grade 2 (22/62 [35 %] vs. 14/61 [23 %]) Grade 3 (8/62 [13 %] vs. 9/61 [15 %]) Grade 4 (3/62 [5 %] vs. 2/61 [3 %]) All grades (46/62 vs. 44/61)  Fecal incontinence (21/62 [34 %] vs. 10/61 [16 %]) p = 0.04  Need for protective clothing or pad (14/62 [23 %] vs. 5/61 [8 %]) p = 0.04	Nausea Grade 0 (52/62 [84 %] vs. 59/61 [97 %]) Grade 1 (7/62 [11 %] vs. 1/61 [2 %]) Grade 2 (3/62 [5 %] vs. 0/61 [0 %]) Grade 3 (0/62 [0 %] vs. 1/61 [2 %])	In part by public health service grants from the National Cancer Insti- tute Depart- ment of Health and Human Ser- vices, Bethes- da, MD	<b>1b/1+</b>  Missing data: age  “Sucralfate did not de- crease pelvic RT-related bowel toxicity by any of the end points measured and seems to have aggravated some gastro- intestinal symptoms.

Referenz Autor, Jahr, Journal	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Verblin- dung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Ge- schlecht (m/w), RT	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Be- schreibung der präventiven Maßnahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Sulphasalazin</b>									
<b>Kiliç 2000</b> <b>[120]</b>  Radiation and Oncol- ogy	Monocenter Randomized, double-blind study  Two arms N = 87 Turkey 08/1997- 04/1999	Cancer in the pelvis without metastases beyond the regional lymph nodes  60 vs. 64 yrs.  m/f  46-50 Gy in 23-25 frac- tions	N = 44 Two tablets of Sulphasalazine (500 mg) twice daily, orally	N = 43 Two tablets of Placebo (colour- ing agent, talc, cellulose, puri- fied water) twice daily, orally	Primary endpoint: incidence of diar- rhea (according to NCI-CTCAE)  Secondary end- point: LENT-SOMA score (summed score 0-2: 0, 3-9: 1, 10-18: 2, 19-27: 3, 28-36: 4)	Diarrhea during treatment, all grades (24/44 [55 %] vs. 37/43 [86 %]) Grade 0 (20/44 [46 %] vs. 6/43 [14 %]) Grade 1 (12/44 [27 %] vs. 16/43 [37 %]) Grade 2 (9/44 [20 %] vs. 8/43 [19 %]) Grade 3 (3/44 [7 %] vs. 6/43 [14 %]) Grade 4 (0/44 [0 %] vs. 7/43 [16 %])  LENT-SOMA Grade 0 (9/44 [20 %] vs. 3/43 [7 %]) Grade 1 (29/44 [66 %] vs. 6/43 [14 %]) Grade 2 (6/44 [14 %] vs. 32/43 [74 %]) Grade 3 (0/44 [0 %] vs. 2/43 [4 %]) Grade 4 (0/44 [0 %] vs. 0/43 [0 %])	No complications due to the drug	No infor- mation	<b>1b/1+</b>  “Sulphasalazine (2 g/day) was found to be effective in decreasing the symptoms of ARE.”

## Anlage 5 Evidenztabelle zur Therapie der RID

Referenz Autor, Jahr, Journal	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Verblin- dung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Ge- schlecht (m/w), RT	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Be- schreibung der präventiven Maßnahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwer- tung: Angabe von Gründen <b>Bewertung des Autors</b>
<b>Loperamid</b>									
<b>Yeoh 1993 [121]</b>  Gut	Monocenter, double-blind, randomized study, cross- over  Two arms + 1 external con- trol N = 18 Australia	Carcinoma of the geni- tourinary tract  73 (42-90) yrs.  m/f	N = 18 3 mg Loperamide- N-oxide orally, twice daily Treatment- Plan: 14 days Loperamide 14 days wash- out phase 14 days Place- bo	N = 18 3 mg Placebo orally, twice daily	Gastrointestinal symptoms Absorption of bile acid, vitamin B12, lactose and fat Gastric emptying, gut transit time, intestinal perme- ability	Bowel actions/week (13.5 [6-39] vs. 19 [9-53])  Stool frequency/3 days (5 [1-10] vs. 7 [2-14]) (5.25±2.6 vs. 7.5±3.5)  Stool weight (260 g [63-1170 g] vs. 450 g [186-1275 g])	No information	National Health and Medical Re- search Council of Australia  Janssen Pharmaceuti- ca	<b>2b/1-</b>  “...loperamide -N-oxide slows small intesti- nal transit, increases bile acid absorp- tion, and is effective in the treatment of diarrhea associated with chronic radiation enteritis.”

Referenz Autor, Jahr, Journal	Studientyp Mono- vs. Multizent- risch, Verblin- dung, Rando- misierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeit- raum	Patienten- merkmale Indikation, Alter, Ge- schlecht (m/w), RT	Intervention Fallzahl n, Beschreibung der präven- tiven Maß- nahme	Kontrolle Fallzahl n, Be- schreibung der präventiven Maßnahme in der Kontroll- gruppe	Zielgrößen	Primary Endpoint Hauptergebnis Wirksamkeit (ggf. Overall survival, Progression-free survival) Angaben jeweils für Intervention vs. Kontrolle	Secondary Endpoint Hauptergebnis Toxizität Angaben jeweils für Inter- vention vs. Kontrolle	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwer- tung: Angabe von Gründen Bewertung des Autors
<b>Octreotid</b>									
<b>Yavuz 2002</b> [122]  Int. J. of Radi- ation Oncology	Monocenter, open random- ized study  Two arms, N = 61 Turkey	Cancer in the pelvis without metastases beyond the regional lymph nodes  24-90 yrs.  m/f  ≥ 45 Gy, > 4.5 weeks, daily dose 1.8- 2.0 Gy	N = 33 Oc- treotide s.c., 100 µg three times daily	N = 29 Diphe- noxylate and atropine orally, 2,5 mg four times daily	Primary End- points: Resolu- tion of diarrhea, interruption of pelvic radiother- apy	Complete resolution of diarrhea within 3 days (20/33 vs. 4/28; p = 0.002)  Discontinuation of radiotherapy (6/33 vs. 15/28 average (0.45±0.2 days vs. 1.89 ±0.5 days; p = 0.003)  Duration of diarrhea days (3.30±0.3 vs. 5.36±0.4)	No side effects were observed in either arm	No infor- mation given	<b>2b/-1-</b>  No blinding  “Octreotide seems to be more effective than conven- tional therapy with diphe- noxylate and atropine in controlling acute radia- tion induced diarrhea and eliminating the need for raditotherapy interrup- tions.”

## Anlage 6 Evidenzbewertung nach Oxford

Tabelle 7: Schema der Evidenzklassifikation nach Oxford [194]

Level	Therapy / Prevention / Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / Symptom prevalence study	Economic and decision analyses
<b>1a</b>	Systematic Review (with homogeneity) of RCTs	Systematic Review (with homogeneity) of inception cohort studies, CDR validated in different populations	Systematic Review (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centres	Systematic Review (with homogeneity) of prospective cohort studies	Systematic Review (with homogeneity) of Level 1 economic studies
<b>1b</b>	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with >80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
<b>1c</b>	All or none	All or none case-series	Absolut SpPins and SnNouts	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses
<b>2a</b>	Systematic Review (with homogeneity) of cohort studies	Systematic Review (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	Systematic Review (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	Systematic Review (with homogeneity) of 2b and better studies	Systematic Review (with homogeneity) of Level >2 economic studies
<b>2b</b>	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g. <80 % follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on splitsample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single-studies; and including multi-way sensitivity analyses

<b>Level</b>	<b>Therapy / Prevention / Aetiology / Harm</b>	<b>Prognosis</b>	<b>Diagnosis</b>	<b>Differential diagnosis / Symptom prevalence study</b>	<b>Economic and decision analyses</b>
<b>2c</b>	“Outcomes” research; Ecological studies	“Outcomes” Research		Ecological studies	Audit or outcomes Research
<b>3a</b>	Systematic Review (with homogeneity) of case-control studies		Systematic Review (with homogeneity) of 3b and better studies	Systematic Review (with homogeneity) of 3b and better studies	Systematic Review (with homogeneity) of 3b and better studies
<b>3b</b>	Individual case-control study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
<b>4</b>	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
<b>5</b>	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or “first principles”

## Anlage 7 Evidenzbewertung nach SIGN

Tabelle 8: Schema der Evidenzklassifikation nach SIGN [61]

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeiten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, "Chance") und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, "Chance") und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, "Chance") und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

## Anlage 8 Algorithmus zu Assessment und Management der CID

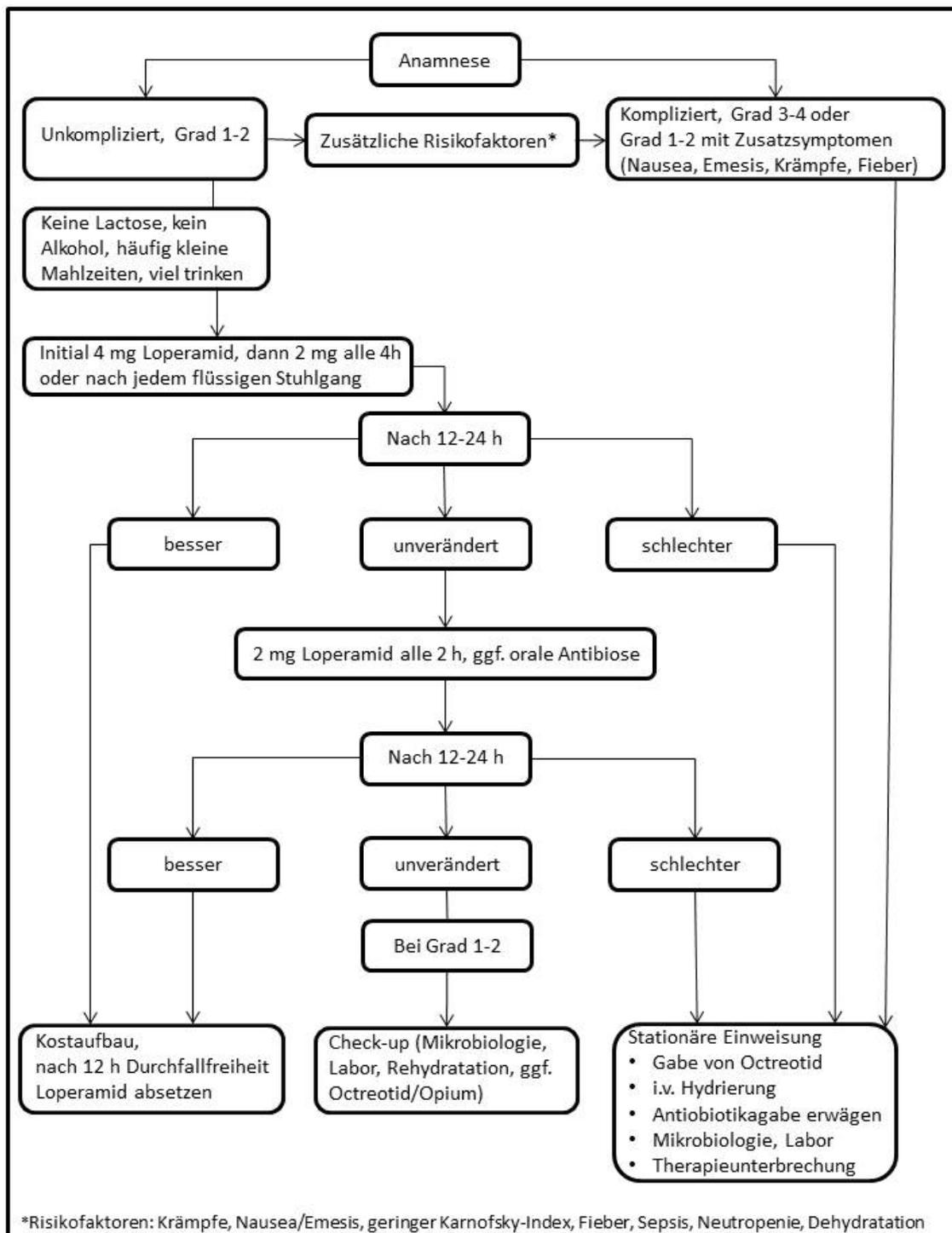


Abbildung 40: Algorithmus zu Assessment und Management der CID modifiziert nach Benson et al. [8]

## Lebenslauf

### ANGABEN ZUR PERSON

Name: Camilla Leithold (geb. Diemar)  
Geburtsdatum und -ort: 16. Oktober 1988 in Erfurt  
Nationalität: deutsch  
Familienstand: verheiratet, eine Tochter

### BERUFLICHER WERDEGANG

Seit 07/2015 Ernährungstherapeutische Betreuung onkologischer Patienten und Dialysepatienten

05/2014 – 06/2015 Elternzeit für Tochter Carlina

10/2012 – 10/2014

#### **Projektassistentin**

Mitarbeit bei der Erstellung der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“  
(Koordination Prof. K. Jordan)

Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Innere Medizin IV, Hämatologie und Onkologie;  
Prof. H.-J. Schmoll/Prof. C. Müller-Tidow

### SCHULBILDUNG UND -ABSCHLUSS

10/2010 – 07/2013

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Studium der Ernährungswissenschaften **Master**  
(Abschlussnote 1,3)

Thema der Masterarbeit:

„Vergleich verschiedener Methoden zur Erfassung des Ernährungsstatus und der Identifizierung einer Mangelernährung bei Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen“

(Gesamtnote 1,1)

10/2007 - 03/2011

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Studium der Ernährungswissenschaften **Bachelor**  
(Abschlussnote 2,4)

Thema der Bachelorarbeit:

„Einfluss der maternalen Vitamin D-Versorgung auf die Nachkommen“

(Gesamtnote 1,7)

08/1999 - 06/2007                      Evangelisches Ratsgymnasium Erfurt **Abitur**  
(Abschlussnote 1,8)

**SPRACHKENNTNISSE**

Englisch            gut in Wort und Schrift  
Französisch      Grundkenntnisse  
Latein              Latinum

**PRAKTIKA**

08/2011 – 09/2012                      Praktikum im Universitätsklinikum Halle (Saale);  
Klinikum für Innere Medizin IV, Hämatologie und Onkologie  
Erstellung der Masterarbeit, Betreuung onkologischer Patienten

02 - 03/2010                                Praktikum beim Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin  
Experimentelle Untersuchungen zur Kontamination eines selbsthergestellten Käses mit *Listeria monocytogenes*

**NEBENTÄTIGKEITEN**

seit 12/2011                                Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE)

**WEITERE QUALIFIKATIONEN**

11/2013                                      Fortbildung „Ernährungsmanagement in der Onkologie“,  
Fresenius Kabi, Bad Homburg

03/2013                                      Fortbildung „Systematische Übersichtsarbeiten in der Medizin“,  
Deutsches Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin, Freiburg

**Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Erfurt, den 14.07.2015

Camilla Leithold

**Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, dass ich bisher keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation unternommen habe. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erfurt, den 14.07.2015

Camilla Leithold

**Danksagung**

Mein Dank gilt allen, die an der Entstehung dieser Arbeit beteiligt waren.

Ein besonderer Dank gebührt meiner Betreuerin und Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Karin Jordan, die mich in jeder Phase dieser Arbeit professionell und warmherzig unterstützt und motiviert hat und mir stets mit ihrem Fachwissen zur Seite stand.

Des Weiteren danke ich meinem Zweitbetreuer Herrn Prof. Dr. rer. nat. Johannes Haerting für das rasche Korrekturlesen des vorgelegten Manuskriptes, er gab mir wertvolle Anregungen, die ich in die Arbeit einfließen ließ.

Ein weiterer besonderer Dank gilt Frau Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt, die jede Phase meiner Arbeit durch ihre Hilfe, Ideen und Anregungen wesentlich unterstützt hat.

Ebenfalls möchte ich meiner lieben Kollegin Frau Dr. med. Franziska Jahn für die gute Zusammenarbeit und die wertvollen Diskussionen danken.

Ein sehr herzlicher Dank gilt meinen Eltern Karin und Manfred Diemar, meinen Brüdern Thomas und Andreas Diemar, meinem Mann Tobias und meiner Tochter Carlina, die alle auf ihre Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Erfurt, den 14.07.2015

Camilla Leithold