

O9 Schleimhauttoxizität

09.1 Oberer Gastrointestinaltrakt: Mundhöhle, Oropharynx und Speiseröhre

Einleitung

Die Mukositis im oberen Gastrointestinaltrakt zählt zu den wichtigsten frühen Nebenwirkungen der Tumorthherapie und ist häufig dosislimitierend. Daneben können als frühe Folgen einer Radio- und/oder Chemotherapie der oropharyngealen und perioralen Region Geschmacksverlust, Heiserkeit, radiogene Sialadenitis etc. auftreten. Mögliche Spätfolgen sind Radioxerostomie, Strahlenkaries, Fibrose und Osteo(radio)nekrose. Die Mukositis wird bei neutropenischen Patienten als Risikofaktor für eine Sepsis mit vitaler Bedrohung eingeschätzt.

Risikofaktoren

Mangelhafte Mundhygiene mit weichen und harten Zahnbelägen (Plaque, Konkremente, Zahnstein), insbesondere im Bereich von Schlupfwinkeln und Nischen (z. B. Zahnfleischtaschen) sind die wichtigsten Faktoren. Das individuelle Risiko wird zusätzlich durch Alkohol- und Nikotinabusus, stark gewürzte, saure, sehr kalte oder sehr heiße Speisen sowie Diabetes mellitus, Hormonstatus bzw. -therapie, Kortison-Langzeittherapie etc. moduliert. Unter der Therapie mit Antimetaboliten, insbesondere bei 5-Fluorouracil und Methotrexat, kann es zur foudroyant verlaufenden Sonderform der akut nekrotisierenden ulzerösen Gingivitis (ANUG) kommen; demgegenüber ist eine spezielle radiogene Gingivitis oder Parodontitis nicht bekannt [1]. Eine besondere und langfristig bestehende Keimgefährdung geht von der Candidabesiedelung der Mundhöhle

aus. Neben der oralen Mukositis birgt die Candidiasis eine Ausbreitungsgefahr bis zur radiogenen Soor-Ösophagitis mit dem Risiko der chronisch atrophischen Soor-Infektion und Ösophagusstrikturen [2,3].

09.2 Unterer Gastrointestinaltrakt: Magen, Dünndarm, Dickdarm

Einleitung

Die Behandlungsfolgen im unteren Gastrointestinaltrakt entsprechen einer Enteritis, Kolitis oder Proktitis anderer Genese. In Abhängigkeit vom bestrahlten Darmabschnitt können früh wäßrige, seröse oder mukoide, in seltenen Fällen auch blutige Durchfälle sowie Schmerzen, abdominale Krämpfe, Tenesmen und Flatulenz beobachtet werden. Diese können zu Mangelernährung, Elektrolytungleichung, Schwäche und eingeschränkter Compliance führen.

Risikofaktoren

Der Schweregrad der Symptome wird durch Kofaktoren beeinflusst: bestrahltes Darmvolumen, mukotoxische Chemotherapieprotokolle, abdominale Voroperationen mit Bridenbildungen, Nebenerkrankungen mit erhöhter Strahlenempfindlichkeit (z. B. Hämorrhoiden).

09.3 Therapiestrategien

Prävention und Behandlung der oralen Mukositis

Ziel supportiver Maßnahmen ist die langfristige Einbindung des Patienten in ein periradiotherapeutisches Betreuungskonzept, in dem Prävention und Therapie miteinander ver-

Tabelle 1. Synopsis supportiver Maßnahmen enoraler Mukosa bei Radio- und/oder Chemotherapie (RT, ChT).			
	Glattflächen-Mukositis	Aphthen, Ulzera	Gingivitis/Parodontitis
Prävention	<input type="checkbox"/> Zahnsanierung vor Therapiebeginn <input type="checkbox"/> Intensivierung konventioneller Mundhygiene (III A) <input type="checkbox"/> Meidung externer Noxen (Nikotin, Alkohol, Fruchtsäuren, sehr heiße oder kalte Speisen) <input type="checkbox"/> Häufige Mundspülungen (z. B. Salbeitee)		
	<input type="checkbox"/> Karenz Schleimhautgetragener Prothesen bei RT, ggf. bei ChT	<input type="checkbox"/> Beseitigung scharfer Kanten an Zähnen und Zahnersatz <input type="checkbox"/> Schleimhaut-Retraktoren bei RT (III A) <input type="checkbox"/> 3-D Bestrahlungsplanung (III O)	<input type="checkbox"/> Intensivierung parodontaler Hygiene (Putztechnik, Fädeln etc.) bei Antimetaboliten (5-FU, Metothrexat)
Therapie	RTOG/EORTC Grad I: geringe Rötung (keine Aphthen, keine Ulzera) <input type="checkbox"/> Präventionsmaßnahmen steigern <input type="checkbox"/> Ggf. Antimykotika		Akute und akut exazerbierte, bakterielle Gingivitis und Parodontitis: <input type="checkbox"/> Zähneputzen trotz Zahnfleischbluten! <input type="checkbox"/> Intensivierung parodontaler Hygiene (Putztechnik, Fädeln etc.) <input type="checkbox"/> Ggf. gezielte Antibiotika
	RTOG/EORTC Grad II: fleckförmige Mukositis, evtl. Aphthen (keine Ulzera) <input type="checkbox"/> Lokale Analgetika <input type="checkbox"/> Passierte Kost <input type="checkbox"/> Ggf. Antimykotika, Antibiotika bei Superinfektion		
	RTOG/EORTC Grad III: konfluierende, fibrinöse Mukositis, evtl. Aphthen (keine Ulzera) <input type="checkbox"/> Systemische Analgetika <input type="checkbox"/> Flüssige Kost und Sicherstellung einer ausreichenden Nahrungszufuhr <input type="checkbox"/> Antimykotika, Antibiotika		
	RTOG/EORTC Grad IV: Ulzeration, Nekrose, Spontanblutung <input type="checkbox"/> Starke systemische Analgetika <input type="checkbox"/> Meiden oraler Kost (nasogastrale Sonde, PEG oder parenterale Ernährung) <input type="checkbox"/> Antimykotika, Antibiotika <input type="checkbox"/> Ggf. Unterbrechung onkologischer Therapie		

knüpft sind und durch kontinuierliche Anleitung und Motivation des Patienten ergänzt werden [4]. Tabelle 1 gibt synoptisch die gemeinsamen und differenzierten Supportivmaßnahmen wieder, die mit präventiver und therapeutischer Indikation für orale Glattflächen-Mukositis, Gingivitis/Parodontitis sowie Aphthen/Ulzera empfohlen werden können. Neben der Reduktion des bestrahlten Volumens (z. B. Ausschluss der Lippen) müssen Dosisspitzen aufgrund metallischer Restaurationen durch Schleimhautretraktoren [5] vermieden werden (IIb, A). Scharfe Kanten an Zähnen oder Zahnersatz müssen vor Therapie-

beginn [4] beseitigt sein (IV, A). Einen hohen Stellenwert haben regelmäßige Mundspülungen. Dabei sind die Inhaltsstoffe der Spüllösungen gegenüber der Spülung selbst von untergeordneter Bedeutung. Kamillentee sollte wegen einer möglichen Verstärkung der Xerostomie nicht verwendet werden. Daneben ist auf eine optimale Mundhygiene zu achten. Bei Chemotherapie sind prophylaktische Maßnahmen der Gingivitis und Parodontitis wegen der erhöhten Inzidenz bis zur ANUG besonders angezeigt (IV, A). Eine adäquate analgetische Versorgung ist in jedem Fall obligat.

Tabelle 2. Synopsis medikamentöser supportiver Maßnahmen enoraler Mukosa.

Substanz/Methode	Indikation	LoE ¹ / Empfehlungsgrad
Prophylaxe		
Palifermin [6]	Mukositis unter Hochdosis-Chemotherapie, Ganzkörperbestrahlung und autologer Stammzelltransplantation bei hämatologischen Neoplasien	I A
Benzydamin [7]	Radiogene Stomatitis unter Strahlentherapie bis 50 Gy	II B
Kryotherapie ²	Prophylaxe bei 5-FU Bolus-Applikation	II A
Mundpflegeprogramme	Stomatitis	III A
Amifostin [8, 9, 10]	Prophylaxe der Ösophagitis unter Radio-Chemotherapie	III 0
Immunglobulin [11]	Orale Mukositis RTOG/EORTC Grad II	III 0
Hyperbarer Sauerstoff (HBO)	Chronische Veränderungen	IV 0

¹ Level of Evidence, Nachweisgrad

² Mundgerecht abgerundete, nicht an der Schleimhaut klebende, leicht angetaute Eiswürfel fünf Minuten vor, während und fünf Minuten nach der Bolusgabe angewendet.

Die medikamentöse Therapie umfasst topische/systemische Schmerzmittel nach individuellem Bedarf (Kapitel O13 Schmerztherapie, WHO-Kriterien II, A) und zielgerichtete, systemische, antiinfektive Therapie als Grundprinzip bei manifester Infektion (IV, A). Weitergehende supportive Maßnahmen siehe Tabelle 2. Palifermin (rekombinanter humaner Keratinozyten-Wachstumsfaktor) kann zur Prophylaxe der Mukositis bei Hochdosis-Chemotherapie mit Ganzkörperbestrahlung und autologer Stammzelltransplantation hämatologischer Neoplasien eingesetzt werden (Ib, A) [6]. Zur Radio(chemo)therapie anderer Malignome liegen derzeit keine ausreichenden Daten für eine Empfehlung vor.

Prävention und Behandlung der Diarrhö

Zur Prophylaxe dient der Verzicht auf würzige Speisen, alkohol- und koffeinhaltige Nahrungsmittel, stark fetthaltige Speisen, ballaststoffreiches Essen und motilitätsfördernde Maßnahmen (III, A).

Durch eine individuelle 3-D-gestützte Bestrahlungsplanung kann das Volumen der Mukosa im Bestrahlungsfeld reduziert werden (III, B).

Die Behandlung der frühen radiogenen oder Chemotherapie-induzierten Diarrhö unterscheidet sich nicht von derjenigen durch andere Ursachen ausgelösten Form. Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Chemotherapie induzierter Diarrhö ist Loperamid. Bei therapieresistenten Situationen wird Octreotid angewendet (II, A) [12, 13, 14, 15]; bei Nachweis von Clostridiumtoxin im Stuhl orales Metronidazol oder Vancomycin (III, A) [16, 17].

Literatur

- 1 Al-Nawas B, Grötz KA (2006) Prospective study of the long term change of the oral flora after radiation therapy. *Support Care Cancer* 14: 291–296
- 2 Pyykönen H, Malmström M, Oikarinen VJ, Salmo M, Wehkalahi M (1986) Late effects of radiation treatment of tongue and floor-of-mouth cancer on the dentition, saliva secretion, mucous membranes and the lower jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* 15: 401–409
- 3 Grötz KA, Genitsariotis S, Vehling D, Al-Nawas B (2003) Long-term oral Candida colonization, mucositis and salivary funktion after head and neck radiotherapy. *Support Care Cancer* 11: 717–721

- 4 Grötz KA (2001) Prophylaxe und Therapie der Folgen therapeutischer Tumor-Bestrahlung im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich. Quintessenz Berlin ISBN 3-87652-633-7
- 5 Reitemeier B, Reitemeier G, Schmidt A, Schaal W, Blochberger P, Lehmann D, Herrmann T (2002) Evaluation of a device for attenuation of electron release from dental restorations in a therapeutic radiation field. *J Prosthet Dent* 87: 323–327
- 6 Spielberger R, Stiff P, Bensinger W (2004) Pali-fermin for oral mucositis after intensive therapy for hematological cancers. *N Engl J Med* 351 (25): 2590–2598
- 7 Epstein JB, Silvermann S, Paggiarino DA, Crockett S, Schubert MM, Senzer NN, Lockhart PB, Gallagher MJ, Peterson DE, Leveque FG (2001) Benzzydamin HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized double blind placebo controlled clinical trial. *Cancer* 92 (4): 875–885
- 8 Antonadou D, Throuvalas N, Petrides A, Bolanos N, Sagriotis A, Synodinou M (2003) Effect of amifostine on toxicities associated with radiochemotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Intern J Radiat Oncol Biol Phys* 57 (2): 402–408
- 9 Komaki R, Lee JS, Kaplan B, Allen P, Kelly JF, Liao Z, Stevens CW, Fossella FV, Zinner R, Papadimitrakopoulou V, Khuri F, Glisson B, Pisters K, Kurie J, Herbst R, Milas L, Ro J, Thames HD, Hong WK, Cox JD (2002) Randomized Phase III study of chemoradiation with or without amifostine for patients with favorable performance status inoperable Stage II–III non-small cell lung cancer: preliminary results. *Semin Radiat Oncol* 12 (Suppl 1): 46–49
- 10 Bourhis J, De Crevoisier R, Abdulkarim B, Deutsch E, Lusinchi A, Luboinski B, Wibault P, Eschwege F (2000) A randomized study of very accelerated radiotherapy with and without amifostine in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 1105–1108
- 11 Mose S, Adamietz IA, Saran F, Thilmann C, Heyd R, Böttcher HD (1995) Wirksamkeit der prophylaktischen Anwendung von Immunglobulin bei der radiogenen Mukositis. *Strahlenther Onkol* 171: 415–416
- 12 Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL (1993) Octreotide versus loperamide in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea: a randomized trial. *J Clin Oncol* 11: 148–151
- 13 Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL (1994) Control of chemotherapy-induced diarrhea with octreotide. A randomized trial with placebo in patients receiving cisplatin. *Oncology* 51: 70–73
- 14 Zidan J, Haim N, Beny A, Stein. Octreotide in the treatment of severe chemotherapy-induced diarrhea. *Ann Oncol* 12: 227–229
- 15 Barbounis V, Komakis G, Vassilomanolakis M (2001) Control of irinotecan-induced diarrhea by octreotide after loperamide failure. *Support Care Cancer* 9: 258–260
- 16 Hartmann JT, Lipp HP (2003) Mucositis. In: Staritz M, Adler G, Knuth A, Schmiegel W, Schmolz HJ (eds) Side effects of cancer chemotherapy on the gastrointestinal tract – pathophysiology, prophylaxis, and therapy. Kluwer Academic Publishers, London, pp 128–141
- 17 Hartmann JT, Bokemeyer C (2000) Diarrhea and Constipation. In: Karthaus M, Ganser A (eds) Supportive care in cancer patients. Recent developments. *Antibiot Chemother* 50: 184–188

Verfahren der Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft erstellt durch den Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO).

Autoren: Jörg Thomas Hartmann, Tübingen; Wolfgang Dörr, Dresden; Maria Steingraber, Berlin; Knut A. Grötz, Wiesbaden

Leitlinienkoordinator: Petra Feyer, Berlin

Die Leitlinie wurde mit folgenden Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und kooperierenden Institutionen abgestimmt:

- DDG, DEGRO, DGHO, DGCh, DGGG, DGOOC, DGP (Palliativ), DGP (Pathologie), DGU, DGVC, DGVS, GPOH
- ADO, AGO, AIO, AOP, ARO, ASORS, CAO, KOK, NOA, PSO