

## **Schleimhauttoxizität**

J.T. Hartmann, W. Dörr, M. Steingraber, K.A. Grötz

### **1. Oberer Gastrointestinaltrakt: Mundhöhle, Oropharynx und Speiseröhre**

#### **1.1 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.

#### **1.2 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, Cortison-Langzeittherapie etc., moduliert. Unter der Therapie mit Antimetaboliten, insbesondere bei 5-Fluorouracil und Methotrexat, kann es zur foudroyant verlaufenden Sonderform der akut nekrotisierenden ulcerösen Gingivitis (ANUG) kommen; demgegenüber ist eine spezielle radiogene Gingivitis oder Parodontitis nicht bekannt [1]. Eine besondere und langfristig bestehende Keimgefährdung geht von der Candidabesiedlung 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].

### **2. Unterer Gastrointestinaltrakt: Magen, Dünndarm, Dickdarm**

#### **2.1 Einleitung**

Die Behandlungsfolgen im unteren Gastrointestinaltrakt entsprechen einer Enteritis, Colitis 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, Elektrolytentgleisung, Schwäche und eingeschränkter Compliance führen.

#### **2.2 Risikofaktoren**

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

### **3. Therapiestrategien**

#### **3.1. 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 verknüpft 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 Glatflächen-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 (LoE IIb, Empfehlung A). Scharfe Kanten an Zähnen oder Zahnersatz müssen vor Therapiebeginn [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.

Die medikamentöse Therapie umfasst topische/systemische Schmerzmittel nach individuellem Bedarf (Leitlinie 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.

### 3.2. Prävention und Behandlung der Diarrhoe

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

**Tabelle 1: Synopsis supportiver Maßnahmen enoraler Mukosa bei Radio-und/oder Chemotherapie**

	Glattflächen-Mukositis	Aphthen, Ulzera	Gingivitis / Parodontitis
Prävention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zahnsanierung vor Therapiebeginn;</li> <li>• Intensivierung konventioneller Mundhygiene (III A);</li> <li>• Meidung externer Noxen (Nikotin, Alkohol, Fruchtsäuren, sehr heiße o. kalte Speisen);</li> <li>• Häufige Mundspülungen (z.B. Salbeitee)</li> </ul>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Karenz Schleimhaut-getragener Prothesen bei RT, ggf. bei ChT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beseitigung scharfer Kanten an Zähnen und Zahnersatz</li> <li>• Schleimhaut-Retraktoren bei RT (III A)</li> <li>• 3-D Bestrahlungsplanung (III O)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensivierung parodontaler Hygiene (Putztechnik, Fädeln etc.) bei Antimetaboliten (5-FU, Metothrexat)</li> </ul>
Therapie	RTOG/EORTC Grad I: geringe Rötung (keine Aphthen, keine Ulcera): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Präventionsmaßnahmen steigern</li> <li>• ggf. Antimykotika</li> </ul>		Akute und akut exazerbierte, bakterielle Gingivitis und Parodontitis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zähneputzen trotz Zahnfleischbluten!</li> <li>• Intensivierung parodontaler Hygiene (Putztechnik, Fädeln etc.) •ggf. gezielte Antibiotika</li> </ul>
	RTOG/EORTC Grad II: fleckförmige Mukositis, evtl. Aphthen (keine Ulcera): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokale Analgetika</li> <li>• passierte Kost</li> <li>• ggf. Antimykotika, Antibiotika bei Superinfektion</li> </ul>		
	RTOG/EORTC Grad III: konfluierende, fibrinöse Mukositis, evtl. Aphthen (keine Ulcera): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemische Analgetika</li> <li>• Flüssige Kost und Sicherstellung einer ausreichenden</li> </ul>		ANUG (akute nekrotisierende ulceröse Gingivitis): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Professionelle Unterstützung der</li> </ul>

	Nahrungszufuhr • Antimykotika, Antibiotika	Mundhygiene mehrfach täglich
	RTOG/EORTC Grad IV: Ulceration, Nekrose, Spontanblutung: • Starke systemische Analgetika • Meiden oraler Kost (nasogastrale Sonde, PEG oder parenterale Ernährung) Antimykotika, Antibiotika • ggf. Unterbrechung onkologischer Therapie	• Vorsichtiges Abtragen der Nekrosen • Professionelle Anleitung zur wenig invasiven, effizienten Zahnreinigung. • Antibiotika/ Antimykotika
Abkürzungen: RT, Radiotherapie; ChT, Chemotherapie		

**Tabelle 2: Synopsis medikamentöser supportiver Maßnahmen enoraler Mukosa**

Substanz/Methode	Indikation	LoE/ Empfehlungsgrad
Prophylaxe		
Palifermin [6]	Mukositis unter Hochdosischemotherapie, Ganzkörperbestrahlung und autologer Stammzelltransplantation bei hämatologischen Neoplasien	IA
Benzydamin [7]	radiogene Stomatitis unter Strahlentherapie bis 50 Gy	II B
Kryotherapie <sup>1</sup>	Prophylaxe bei 5-FU Bolus-Applikation	II A
Mundpflegeprogramme	Stomatitis	III A
Amifostin [8-10]	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
<sup>1</sup> mundgerecht abgerundete, nicht an der Schleimhaut klebende, leicht angetaute Eiswürfel 5 Min. vor, während und 5 Min. nach der Bolusgabe angewandt. Abk. LoE: Level of evidence, Nachweisgrad		

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

## Literatur

1. Al-Nawas B, Grötz KA, Prospective study of the long term change of the oral flora after radiation therapy. Support Care Cancer 14:291-296, 2006
2. Pyykönen H, Malmström M, Oikarinen VJ, Salmo M, Wehkalähti M. 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, 1986
3. Grötz KA, Genitsariotis S, Vehling D, Al-Nawas B, Long-term oral Candida colonization, mucositis and salivary funktion after head and neck radiotherapy. Support Care Cancer 11, 717 – 721, 2003

4. Grötz KA, Prophylaxe und Therapie der Folgen therapeutischer Tumor-Bestrahlung im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich. Quintessenz Berlin 2001 (ISBN 3-87652-633-7)
5. Reitemeier B, Reitemeier G, Schmidt A, Schaal W, Blochberger P, Lehmann D, Herrmann T. Evaluation of a device for attenuation of electron release from dental restorations in a therapeutic radiation field. *J. Prosthet. Dent.* 87, 323-327, 2002
6. Spielberger R; Stiff P; Bensinger W, Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematological cancers. *N Engl J Med* 351 (25): 2590-8, 2004
7. Epstein J B, Silvermann S, Paggiarino D A, Crockett S, Schubert M M, Senzer N N, Lockhart P B, Gallagher M J, Peterson D E, Leveque F G, Benzydamin HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized double blind placebo controlled clinical trial. *Cancer* 92 (4):875-85, 2001
8. Antonadou D, Throuvalas N, Petrides A, Bolanos N, Sagriotis A, Synodinou M, 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): 402-8, 2003
9. Komaki R, Lee J S, Kaplan B, Allen P, Kelly J F, Liao Z, Stevens C W, Fossella FV, Zinner R, Papadimitrakopoulou V, Khuri F, Glisson B, Pisters K, Kurie J, Herbst R, Milas L, Ro J, Thames H D, Hong W K, Cox J D, 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 (1 Suppl 1): 46-49, 2002
10. Bourhis J, De Crevoisier R, Abdulkarim B, Deutsch E, Lusinchi A, Luboinski B, Wibault P, Eschwege F, 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, 2000
11. Mose S, Adamietz I A, Saran F, Thilmann C, Heyd R, Böttcher H D, Wirksamkeit der prophylaktischen Anwendung von Imunglobulin bei der radiogenen Mukositis. *Strahlenther Onkol* 171:415-6, 1995
12. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli S L, Octreotide versus loperamide in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea: a randomized trial. *J Clin Oncol* 11:148-151, 1993
13. Cascinu S Fedeli A, Fedeli S L, Control of chemotherapy-induced diarrhea with octreotide. A randomized trial with placebo in patients receiving cisplatin. *Oncology* 51: 70-73, 1994
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, Control of irinotecan-induced diarrhea by octreotide after loperamide failure. *Support Care Cancer* 9:258-260, 2001
16. Hartmann J T, Lipp H P, Mucositis. In: Staritz M, Adler G, Knuth A, Schmiegel W, Schmoll H J (eds): Side effects of cancer chemotherapy on the gastrointestinal tract – pathophysiology, prophylaxis, and therapy. Kluwer Academic Publishers London 128-141, 2003
17. Hartmann J T, Bokemeyer C, Diarrhea and Constipation. In: Karthaus M, Ganser A (ed): Supportive care in cancer patients. Recent developments. *Antibiot Chemother* 50: 184-8, 2000