



## Fortbildungsreihe Supportivtherapie, Folge 29

# Radiogene Nebenwirkungen: Unterer Gastrointestinaltrakt

Die Radiotherapie von Tumoren des Bauch- und Beckenraumes kann zu einer Reihe von Nebenwirkungen führen. Emesis, Enteritis, Proktitis und in seltenen Fällen sogar Ileus gehören zu den möglichen Symptomen, die die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigen. Da diese Beschwerden nicht selten therapielimitierend sind, kommt ihrer Prophylaxe und Therapie ein hoher Stellenwert zu.

**D**ünn- und Dickdarm relevante Nebenwirkungen stehen bei Radiotherapien von Tumoren des Bauch- und Beckenraumes meist im Vordergrund. Die Effekte werden durch Chemotherapeutika noch verstärkt (5-FU, Irinotecan, Gemcitabine u.a.). Werden Wechselwirkungen befürchtet, kommt der interdisziplinären Entscheidung zur optimalen Sequenz und Auswahl der multimodalen Therapie größte Bedeutung zu. Natürliche (großes Netz) oder künstliche Abstandhalter können intraoperativ eingesetzt werden, um das bestrahlte Darmvolumen zu verringern. Eine Bauchlage auf einem Lochbrett ist bei den meisten, vor allem adipösen Patienten während der Strahlenbehandlung obligat, da hierdurch der Dünndarm aus dem Bestrahlungsvolumen verlagert werden kann (Abb.1).



© F. Zimmermann, München

Abb. 1:  
**Lagerung eines Patienten auf dem Lochbrett zur Verlagerung des Dünndarmes aus dem Bestrahlungsvolumen. Dokumentation der Dünndarmverlagerung in der Durchleuchtung.**

Darmabschnittes werden wässrige, seröse oder mukoide, in einigen seltenen Fällen auch blutige Durchfälle auf dem Boden von Erosionen oder sogar Ulzerationen, sowie Schmerzen, abdominelle Krämpfe, Tenesmen und Flatulenz beobachtet.

Die chronische radiogene Enteritis manifestiert sich zumeist innerhalb von zwei Jahren nach Therapie. Sind obere Darmabschnitte betroffen, werden vor allem Stuhlunregelmäßigkeiten, zum Teil schmerzhaft Darmkrämpfe und eine persistierende Malabsorption beobachtet. Rezidivierende Diarrhoen oder Subileuszustände, Übelkeit und Erbrechen können die Folge sein. Patienten mit einem chronischen radiogenen Scha-

den des Enddarmes zeigen zumeist schleimige und oft auch blutige Durchfälle. Selten können Obstipationen, abdominelle Krämpfe, Schmerzen und Stuhldrang sowie eine Störung der Stuhlkontrolle bis hin zum Ileus dominieren. Persistierende Bleistiftstühle als Zeichen einer Darmstriktur und eine Reduktion des Tonus des Analsphinkters sowie eine Störung des anorektalen Reflexes können die Lebensqualität deutlich beeinträchtigen (Zimmermann und Kummermehr 2000). Diese schwerwiegenden Veränderungen des Enddarmes werden zumeist erst ab Gesamtdosen von über 70 Gy beobachtet, wohingegen der Dünndarm großvolumig lediglich Dosen von ca. 45 bis 50 Gy ohne wesentliche chronische Funktionseinbußen toleriert (Emami et al. 1991).

Sollten Zweifel an der Genese der Beschwerden bestehen, sollten die typischen Differentialdiagnosen wie infektiöse Gastroenteritiden oder eine Progression der onkologischen Grunderkrankung mittels Stuhluntersuchungen, Endoskopie und vor allem radiologischen Verfahren (Kontrastmitteluntersuchung des Magen-Darm-Traktes [Magen-Darm-Passage, Sellink], Sonographie, Computertomographie, Kernspintomographie) ausgeschlossen werden, da dann die Möglichkeit einer effektiven kausalen Therapie besteht. Die Peristaltik des Darmes kann beurteilt, Ulzerationen sowie raumfordernde und stenosierende Veränderungen des gesamten Darmes festgestellt und histologisch abgeklärt werden. Zur Verlaufsbeurteilung therapeutischer Maßnahmen sind auch die endoskopischen Untersuchungen besonders gut geeignet. Ergeben sich Hinweise auf ischämische Darmabschnitte, kann eine Angiographie des entsprechenden Gefäßbaumes, der A. mesenterica superior oder inferior, erfolgen. Hiermit sind zumindest Verände-

rungen der größeren zuführenden Darmgefäße beurteilbar (Zimmermann und Kummermehr 2000).

### Prophylaxe der radiogenen Enteritis und Proktitis

Eine sicher wirkungsvolle prophylaktische Behandlung der radiogenen Enteritis existiert nicht. Zur Reduktion von späten Gewebsschäden kann eine Verringerung der Einzeldosis um mindestens 10 % vorgenommen werden. Zum Erhalt der Tumorkwirkung muss die Gesamtdosis allerdings gleich gehalten oder eventuell sogar leicht gesteigert werden. Dabei sollten eine deutliche Erhöhung der Wochendosis durch mehrfach tägliche Bestrahlungen und eine Intensivierung der Chemotherapie zur Verhinderung von sog. konsequentiellen Spätschäden ebenso wie andererseits Behandlungspausen vermieden werden.

Neben den Überlegungen zur Fraktionierung steht eine frühzeitige fett-, zucker- und ballaststoffarme, eiweißreiche Diät, ggf. mit Zusatz von Vitamin E-Präparaten im Vordergrund. Hierdurch können zum einen die Entleerung von Gallensäure in das Darmlumen und damit das Anfluten von Gallensalzen reduziert, andererseits auch die Probleme einer Laktose-Malabsorption vermieden werden. Die prophylaktische Gabe von Vitamin B12, B6 und Fol- sowie Pantothenäure hat hingegen keinen belegten Stellenwert. Es muss davon ausgegangen werden, dass die Malabsorption dieser Vitamine lediglich ein Randphänomen der pathophysiologischen Veränderungen ist und nicht die eigentliche Ursache für die klinischen Symptome darstellt (Denton et al. 2002, Zimmermann und Kummermehr 2000).

### Nicht-steroidale Antiphlogistika

In mehreren klinischen Studien wurden Aminosalicylsäure und andere Inhibitoren der Cyclooxygenase untersucht (Meclophen, Olsalacin, Mesalazin). Die Ergebnisse waren äußerst widersprüchlich. Fanden die einen Autoren eine signifikante Reduktion der Darmbewegungen, intestinalen Krämpfe oder Diarrhoe

(Kilic et al, 2002), so beschrieben andere eine Zunahme der schweren Nebenwirkungen mit vermehrten Darmreaktionen wie exzessive Diarrhoe und schmerzhafter Proktitis (Zimmermann et al. 1998). Eine randomisierte Studie musste daher abgebrochen werden. Aufgrund dieser Ergebnisse sollte die prophylaktische Applikation nicht-steroidaler Antiphlogistika außerhalb von klinischen Studien vermieden werden (Denton et al. 2002; Sanguineti et al. 2003).

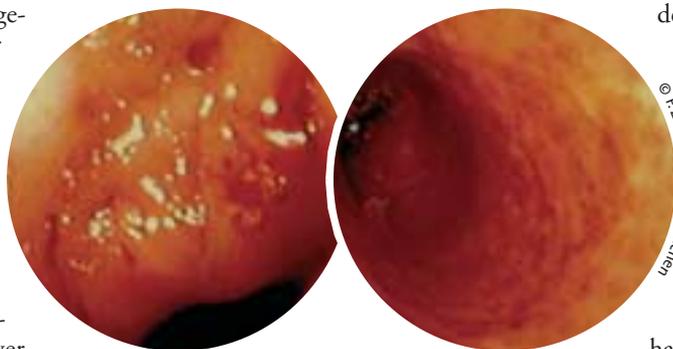


Abb. 2 a (links): Endoskopisches Bild einer akuten radiogenen Proktitis.

Abb. 2 b (rechts): Endoskopisches Bild einer chronischen radiogenen Proktitis.

### Steroidtherapie

Die bei der Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bewährte systemische und lokale Anwendung von Kortikoiden wurde in zahlreichen, nicht randomisierten Studien mit der Frage eines prophylaktischen Effektes radiogener Darmveränderungen untersucht. Endoskopisch und radiologisch konnte ein positiver Effekt gezeigt werden. Die Häufigkeit und der Schweregrad einer radiogenen Mukositis waren vermindert. Da Ergebnisse aus größeren, randomisierten Studien zur Zeit noch fehlen, kann die Therapie mit Steroiden vor allem aufgrund des Nebenwirkungsspektrums zur Zeit dennoch nicht empfohlen werden.

Zur Prophylaxe der radiogenen Proktitis wäre der Einsatz schwer resorbierbare Steroide vorstellbar, da im Gegensatz zur oralen Applikation systemische Nebeneffekte nicht zu erwarten sind. Es empfiehlt sich jedoch, ihre Wirksamkeit in randomisierten Studien zu untersuchen (Zimmermann und Kummermehr, 2000).

### Amifostin

Das Ethioliderivat WR-2721 scheint als Fänger freier Radikale einen positiven Effekt auf die Stammzellen der intestinalen Krypten zu haben. Es kann als Kurzinfusion, subkutan oder, im Falle der radiogenen Proktitis, als Einlauf angewendet werden. In der letztgenannten Form wird es kaum resorbiert und führt daher zu keinen systemischen Nebenwirkungen. Aufgrund der biologischen Halbwertszeit muss eine intravenöse oder subcutane Applikation direkt vor der Strahlenbehandlung erfolgen.

In einer randomisierten Studie bei der Strahlenbehandlung nicht resektabler, rezidivierter Rektumkarzinome konnte Amifostin bei guter Verträglichkeit die frühen und späten gastrointestinalen Nebeneffekte reduzieren.

Vor, während und nach Abschluss einer Strahlenbehandlung gynäkologischer Tumoren bei denen parallel Amifostin topisch appliziert worden war, wurden Biopsien der Rektummukosa gewonnen. Bei der histologischen Aufbereitung der Biopsien zeigte sich ein geringer protektiver Effekt des Amifostin. Ein Einfluss auf klinische Symptome konnte vermutlich aufgrund des speziellen Designs der Dosiseskaltungsstudie nicht gefunden werden. Vor dem Einsatz von Amifostin in der Routine sind sicherlich weitere klinische Studien erforderlich, die jedoch durchaus vielversprechend wären (Denton et al. 2002).

### Sucralfat

Es wird diskutiert, dass Sucralfat auf mukosaler Ebene die Angiogenese verstärkt und kleine epitheliale Gefäße vor Schäden schützt. Aus diesem Grund wurde es in mehreren randomisierten Studien untersucht. In einer Doppelblindstudie konnte eine signifikante Reduktion der Stuhlfrequenz und eine Verbesserung der Stuhlkonsistenz gezeigt werden. Sucralfat scheint zum einen durch die Bildung einer viskösen Oberfläche der Darmschleimhaut Schutz vor proteolytischen Enzymen zu bieten, andererseits die Mikrozirkulation und die Zellproliferationen der basalen Mukosaabschnitte zu fördern. Durch die Bin-



derung von Gallensalzen wird gleichzeitig deren diarrhöischer Effekt vermindert. Auf der anderen Seite konnte durch die topische Anwendung von Sucralfat im Bereich des Enddarmes bei lediglich einmal täglicher Applikation keine wesentliche Verbesserung der klinischen Symptome erreicht werden.

Aktuellere Studien an kleinen Patientengruppen, bei denen Sucralfat mehrmals täglich verordnet wurde, zeigten hingegen eine Verbesserung der klinischen Symptomatik. Aus diesem Grund kann angenommen werden, dass ein deutlicher Schutz der Darmmukosa nur mit einer mehrfach täglichen Applikation des Sucralfat zu erzielen ist (Classen et al, 1998; Denton et al, 2002).

— **Andere Prophylaxen**

Eine Veränderung der Darmflora scheint bei der Malabsorption während einer abdominalen Strahlentherapie beteiligt zu sein. Aus diesem Grund wurden der Effekt einer prophylaktischen Gabe von *L. acidophilus* in einer randomisierten und von hochkonzentrierten bakteriellen Bestandteilen (VSL/3) in einer Phase-II-Studie untersucht. Die Substitutionstherapien führten zu einer signifikanten Abnahme der Häufigkeit der Diarrhoe.

Aufgrund seines hohen Absorptionsvermögens für bakterielle Toxine und Gallensalze sowie die Mukusstabilisierung wurde das natürlich vorkommende Schichtsilikat Smektit in zwei klinischen Studien als Prophylaktikum der radiogenen Enteritis untersucht. Die positiven Ergebnisse einer initialen trizentrischen, nicht randomisierten Studie (geringere Häufigkeit von Diarrhoe, Stuhlfrequenz und Tenesmen) konnten in der nachfolgenden randomisierten Studie nicht bestätigt werden, so dass Smektit derzeit keinen Stellenwert als prophylaktisches Präparat besitzt (Denton et al, 2002; Nguyen et al, 2002).

Zum Einsatz von Interferon  $\gamma$ , das über eine Hemmung des TGF- $\beta$ 1 (transforming growth factor) möglicherweise eine späte Fibrosierung der Darmwand verhindern kann, und für 13-cis-Retinsäure in Kombination mit Interferon liegen nur wenige Daten vor, die einen klinischen Einsatz bislang nicht rechtfertigen (Denton et al. 2002; Zimmer-

mann und Kummermehr 2000). Im Gegensatz dazu scheint eine Prophylaxe der Proktitis mit Misoprostol (200  $\mu$ g supp.) vielversprechend. Die Ergebnisse für Orgotein superoxid dismutase, Chlorpromazin und Antioxidantien aus Phase-II-Studien rechtfertigen derzeit den Einsatz dieser Substanzen nicht.

**Therapie der radiogenen Enteritis und Proktitis**

Die Behandlung der akuten radiogenen Darmreizung ist für gewöhnlich symptomatisch: Durchfälle und abdominale Krämpfe werden erfolgreich mit Spasmolytika, Anticholinergika, Opiatderivaten (Loperamid 2 x 3mg p.o./Tag) oder Octreotide behandelt (Zimmermann und Kummermehr 2000; Yavuz et al. 2002). Eine Diarrhoe kann mit absorbierenden Substanzen wie Kohle oder Silikaten (Smektit) gebessert werden.

Günstig wirkt sich auch der Einsatz einer speziellen Diät aus. Sie sollte ballaststoff- und fettarm sowie gluten- und laktosefrei sein. Vergleichbare Effekte können mit Cholestyramin erzielt werden, das Gallensalze bindet und deren diarrhoeische Potenz damit vermindert. Sowohl die Wahl der Diät als auch der Einsatz des Cholestyramin sind vermutlich vor allem dann von Bedeutung, wenn wesentliche Anteile des Dünndarmes bestrahlt werden. Zur Therapie

der akuten Proktitis kann die topische Gabe von Butyraten (80 mmol/l, 80 ml supp./Tag) empfohlen werden.

Die Behandlung später radiogener Schäden ist eine interdisziplinäre Aufgabe. Isolierte teleangiektatische Veränderungen der Darmschleimhaut können zu geringfügigen, rezidivierenden Blutungen führen und werden erfolgreich durch endoskopisch kontrollierte Verödungen behandelt, sei es mit dem Laser, der Elektrokoagulation, der Anwendung von 10%igem Silbernitrat, von 2–4%igem Formaldehyd oder 1–10%igem Dibunol (Carnard et al. 2003; Chautems et al. 2003). Vor allem der Einsatz des Lasers hat sich in zahlreichen Studien als sicher und effektiv herausgestellt.

Alternativ kann mit der lokalen Instillation von essentiellen Fettsäuren begonnen werden (2 x 40 ml 40 mmol/l pro Tag). Die kurzkettigen Fettsäuren werden im Dickdarm resorbiert. Aus diesem Grund wurden sie vor allem zur Behandlung von Colitiden verschiedener Genese eingesetzt und waren bei der Behandlung einer nicht spezifischen Proktosigmoiditis kostengünstig und wirksam. Auch eine vierwöchige topische Therapie einer radiogenen Proktitis führte zu einer deutlichen Verbesserung der Beschwerden. Obwohl diese Untersuchungen nur an kleinen Patientengruppen durchgeführt wurden, ist ein

**Therapie der chronischen Proktitis**

Klinisches Bild/Verlauf	Therapie
Petechien mit diskreten Blutungen	Laser oder Elektrokoagulation oder Endoskopische Anwendung von <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 10-%igem Silbernitrat</li> <li>▶ 2–4-%igem Formaldehyd oder</li> <li>▶ 1–10-%igem Dibunol</li> </ul>
Flächige Proktitis mit stärkerer Blutung	Laser oder rektale Einläufe/Suppositorien mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Essentiellen Fettsäuren (2 x 40 ml 40 mmol/l tgl.)</li> <li>▶ Sucralfat (2 x 2 gr. in 20 ml Wasser supp. tgl.)</li> <li>▶ Steroiden (z.B. Colifoam 1–2 x 1 gr. tgl.)</li> <li>▶ NSAID (z. B. Azulfidine 2 x 500 mg tgl.) (über jeweils mindestens 6 Wochen)</li> </ul>
Nach Versagen lokaler Verfahren	Hyperbare Sauerstofftherapie (tgl. 2-stündige Anwendung über > 4 Wochen)
Fisteln bzw. tiefe Ulcerationen oder nicht besserbare Blutungen	Protektiver Anus praeter, danach ggf. hyperbare Sauerstofftherapie (tgl. 2-stündige Anwendung über > 4 Wochen) Ultima ratio: Rektumresektion

Therapieversuch aufgrund geringer Kosten und Nebenwirkungen als eine der ersten Behandlungen vertretbar (Denton et al, 2002; Nguyen et al, 2002).

### — Andere Therapien

Bei Therapieversagen kommen lokale Behandlungen und Einläufe mit Sucralfat (2 x 2g in 20 ml Wasser supp./Tag), Natriumpentosopolysulfat oder Metronidazol mit Kortison in Frage. Vor allem in der Behandlung der Ulzerationen analnaher Dickdarmabschnitte konnten mit Sucralfat-Einläufen, die zweimal täglich verordnet wurden, gute Ergebnisse erzielt werden. Nebenwirkungen dieser Behandlung wurden nicht beobachtet, weshalb sich Sucralfat als Therapeutikum auch außerhalb von Studien anbietet (Denton et al. 2002).

Aufgrund der pathophysiologischen Veränderungen der Darmschleimhaut bietet sich auch eine Therapie mit anti-phlogistischen Medikamenten an. Azulfidine, oral oder als Suppositorium angewendet, zeigte sich in einer Studie an 40 Patienten mit radiogener Proktitis effektiv. Untersuchungen an kleinen Patientengruppen, die mit Aminosalizylsäure behandelt worden waren, konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen. Dagegen führte die gleichzeitige orale und rektale Applikation eines anderen nicht-steroidalen Antiphlogistikums bei 50 Patienten mit Uteruskarzinom zu einer Verbesserung der durch eine akute radiogene Colitis aufgetretenen Diarrhoe (Denton et al. 2002; Nguyen et al. 2002). Da sich jedoch in einer randomisierten Studie die orale Gabe eines nicht-steroidalen Antiphlogistikums bei gleichzeitiger Applikation von Steroid-Einläufen der Wirkung von Sucralfat-Einläufen mit gleichzeitiger oraler Plazebo-Gabe eher unterlegen zeigte, ist der Behandlung mit Sucralfat und den essentiellen Fettsäuren der Vorzug zu geben (Denton et al, 2002).

Persistierende perianale Blutungen können zu einer Eisenmangelanämie führen, die aufgrund der guten Verträglichkeit am besten durch eine orale Eisensubstitution behandelt wird. Nur selten sind Bluttransfusionen erforderlich. Eine chronische Diarrhoe sollte mit einer ballaststoff- und fettarmen Diät behandelt werden. Kommt es hingegen zu

einer deutlichen Obstipation und den damit verbundenen Problemen bei der Defäkation, sind Weichmacher des Stuhlganges wie Laktulose indiziert. Eine akute Proktitis, die zu heftigen Schmerzen während der Defäkation führen kann, erfordert den Einsatz einer lokalen oder systemischen analgetischen Therapie.

Beim Versagen der lokalen, diätetischen und medikamentösen Behandlung sollte vor größeren chirurgischen Eingriffen ein Versuch mit der hyperbaren Sauerstofftherapie vorgenommen werden. Bislang sind etwas mehr als 50 Anwendungen bei der Therapie des späten radiogenen Schadens des Enddarmes beschrieben. Die Patienten litten unter rektalen Blutungen, Diarrhoe, Stuhlinkontinenz und Schmerzen. Viele von ihnen waren vergeblich mit den zuvor beschriebenen Methoden behandelt worden. Durch die hyperbare Sauerstofftherapie konnte bei mehr als der Hälfte dieser Patienten eine teilweise oder vollständige Rückbildung der Symptome erzielt werden (Feldmeier und Hamson 2002).

Chronische, symptomatische Stenosen des endoskopisch erreichbaren Darmes können dilatiert, höhergradige Stenosen, Ileus, ausgeprägte Blutungen chirurgisch saniert werden (protektive Kolostomie, ggf. komplette Resektion des betroffenen Abschnittes). Treten ausgeprägte Blutungen auf, die mit konservativen oder endoskopischen Eingriffen nicht behandelt werden können, kommen chirurgische Eingriffe in Frage. Höhergradige Stenosen endoskopisch nicht erreichbarer Darmabschnitte werden chirurgisch saniert, wobei hier neben der offenen Laparotomie vor allem laparoskopische Eingriffe in Frage kommen. Im Vordergrund der chirurgischen Therapie der radiogenen Darmschäden steht die protektive Kolostomie, um den betroffenen Darmabschnitt zu entlasten. Gelegentlich kommt es dann sogar zu einem spontanen Verschluss rektovaginaler Fisteln. Sollte dies nicht gelingen, wäre die komplette Resektion der Fistel das Verfahren der Wahl. In jedem Fall sollten zur Anlage der Kolostomie Darmabschnitte verwendet werden, die zuvor nicht bestrahlt worden sind. Andernfalls besteht die Gefahr, dass in

diesem Bereich im weiteren Verlauf vor allem nach Rückverlegung des protektiven Anus Dehiszenzen in der Anastomosenregion auftreten (Zimmermann und Kummermehr 2000).

### Literatur:

1. Carnard JM et al. Treatment of radiation proctitis by coagulation: long term results. *Gastroenterology Clin Biol* 27 (2003): 455–59.
2. Chautems RC et al. Formaldehyde application for haemorrhagic radiation-induced proctitis: a clinical and histological study. *Colorectal Dis* 5 (2003): 24–28.
3. Classen J et al. Radiation-induced gastrointestinal toxicity. Pathophysiology, approaches to treatment and prophylaxis. *Strahlenther Onkol* 174 S3 (1998): 82–84.
4. Denton AS et al. Systematic review for non-surgical interventions for the management of late radiation proctitis. *Br J Cancer* 87 (2002): 134–143.
5. Emami B et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 (1991): 109–122.
6. Feldmeier JJ, Hamson NB. A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach. *Undersea Hyperb Med* 29 (2002): 4–30.
7. Nguyen NP et al. Current concepts in radiation enteritis and implications for future clinical trials. *Cancer* 95 (2002): 1151–63.
8. Sanguinetti G et al. Sucralfate versus mesalazine versus hydrocortisone in the prevention of acute radiation proctitis during conformal radiotherapy for prostate carcinoma. A randomized study. *Strahlenther Onkol* 179 (2003): 464–470.
9. Yavuz MN et al. The efficacy of octreotide in the therapy of acute radiation-induced diarrhea: a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54 (2002): 195–202.
10. Zimmermann FB, Kummermehr J. Darm und Rektum. In: Dörr W, Zimmermann JS, Seegenschmidt MH (Hrsg.) *Nebenwirkungen in der Radioonkologie*, Klinisches Kompendium, München, Urban und Vogel, (2000): 149–156.

### Autoren:

Dr. med. Frank B. Zimmermann (Korrespondenzadresse) und Dr. med. Carsten Nieder Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Str. 22, 81675 München

Für den Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO) innerhalb der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). [www.onkosupport.de](http://www.onkosupport.de)