

Fortbildungsreihe Supportivtherapie, Folge 28

Radiogene Nebenwirkungen: Oberer Gastrointestinaltrakt

Die Nebenwirkungen der Radiotherapie beeinträchtigen nicht nur die Lebensqualität des Krebspatienten, sondern verhindern häufig auch die Gabe einer optimalen Strahlendosis. Ziel der supportiven Therapie ist es, die unerwünschten Folgen einer Radio- und Radiochemotherapie zu vermeiden oder wirksam zu behandeln. Doch was ist die beste Therapie radiogen verursachter Nebenwirkungen? In zwei Folgen wird hier für den Bereich des Gastrointestinaltraktes der „State of the Art“ vorgestellt.

Die radiotherapeutischen Toleranzdosen von Magen, Dün- und Dickdarm sowie Leber liegen meist unterhalb der Gesamtdosen, die für eine Tumorkontrolle bei der Behandlung nahe gelegener solider Tumoren erforderlich sind (Emami et al, 1991). Um eine optimale Tumorkontrolle zu ermöglichen, muss die supportive Therapie die akuten und chronischen Folgen der Radio- und Radiochemotherapie verhindern oder möglichst rasch behandeln.

Ösophagitis

Bei der perkutanen Radiotherapie von Malignomen der Kopf-Hals-Region und verschiedener thorakaler Tumoren ist der Ösophagus eines der dosislimitierenden Organe mit einer Wahrscheinlichkeit für schwere späte unerwünschte Wirkungen ab einer Gesamtdosis von ca. 60 Gy (TD 5/5) (Emami et al, 1991). Eine vorangegangene oder simultane Chemotherapie kann die Gefahr von Nebenwirkungen noch verstärken (z.B. Actinomycin D, Adriamycin, Bleomycin, Cyclophosphamid, Vincristin, 5-Fluorouracil, Etoposid und andere) (Zimmermann et al, 1998).

Eine akute Ösophagitis beginnt typischerweise zum Ende der zweiten Woche einer Radio- oder Radiochemotherapie bei kumulativen Strahlendosen von 20–30 Gy in konventioneller Fraktionierung (Zimmermann et al, 1998). Die

ösophageale Mukositis äußert sich durch Dysphagie und Odonyphagie, die aufgrund ihrer Intensität und ihres zeitweise wechselnden Charakters (intermittierender oder dauernder Schmerz, stechend, brennend oder krampfartig, teilweise in den Rücken ausstrahlend) nicht selten denen kardiovaskulärer (Angina pectoris, Aneurysma dissecans) und pulmonaler Erkrankungen (Pneumothorax, akute Pneumonie) ähnelt. Gelegentlich bilden sich die Symptome schon während der Therapie zurück, um dann zum Ende der 5- bis 6-wöchigen Behandlung wieder an Stärke zuzunehmen. Eine Therapieunterbrechung von wenigen Tagen kann zu einer raschen Besserung der Beschwerden führen und sollte bei andernfalls nicht beherrschbaren Problemen in der Ernährung überdacht werden. Nach Abschluss der Therapie dauert es zumeist einige Tage bis wenige Wochen, bis eine Besserung der Schmerzen und des Schluckens zu verzeichnen sind. Eine vollständige Rückbildung der Symptome kann jedoch viele Wochen (2–10 Wochen) in Anspruch nehmen.

Schwere späte Nebenwirkungen sind aufgrund der vergleichsweise hohen Toleranzdosis des Organs (TD 5/5 von ca. 60 Gy) selten. Häufigstes Symptom der chronischen Ösophagitis ist die Dysphagie, die initial bei solider, später



© D. Berger, München

auch bei flüssiger Nahrung auftritt. Sie kann zur Aspiration auch über Fistelbildungen führen und muss differentialdiagnostisch von mediastinalen Tumorrezidiven abgegrenzt werden. Chronische Ulzerationen können zu beträchtlichen Schmerzen führen. Sodbrennen und krampfartige Schmerzen bei Reflux oder Pseudodivertikeln können in Folge einer Fehlfunktion des gastroösophagealen Sphinkters auftreten (Zimmermann et al, 1998).

— Therapie der akuten Ösophagitis

Eine Diät (Verzicht auf säurehaltige Fruchtsäfte, Alkohol und Rauchen) und lokale (visköses Lidocain), ggf. auch systemisch wirksame Analgetika (nichtsteroidale Antiphlogistika bis hin zu Opioiden) sind sinnvoll, um rasch eine Linderung der Schmerzen zu erzielen. Finden sich Hinweise auf einen Spasmus des unteren Ösophagus sphinkters kön-



nen Kalziumkanalantagonisten (z.B. Nifedipin) erfolgreich sein. Da opportunistische Infektionen, vor allem Pilzinfektionen, sehr häufig auftreten, kann eine Behandlung mit lokal wirksamen Antimykotika auch ohne endoskopische Sicherung eingeleitet werden. Dennoch wird dies alleine die Symptomatik nicht wesentlich verbessern, so dass die weitere Therapie hierdurch nicht ersetzt wird (Zimmermann et al, 1998). Eine Xerostomia kann durch die fehlende Säureneutralisation aufgrund des mangelnden Speichels einen beträchtlichen Einfluss auf die Ausprägung einer refluxbedingten Ösophagitis haben. Daher kann der Einsatz von H₂-Rezeptor-Antagonisten, Antacida oder Protonenpumpenhemmer erfolgreich sein (Zimmermann et al, 1998). Die Therapie mit Wachstumsfaktoren (GmGSF) kann zu einer rascheren Abheilung von Ulzerationen führen, ist bislang allerdings nur in kleinen Studien untersucht worden (Koc et al, 2003).

—Therapie der chronischen Ösophagitis

Späte ösophageale Nebenwirkungen der Strahlenbehandlung mit klinischer Relevanz sind aufgrund der vergleichsweise hohen Toleranzdosen sehr selten. Zumeist finden sich chronische Ulzera, Fisteln und narbige Stenosen. Eine entsprechende Diät mit Reduktion fester Nahrungsbestandteile, ggf. auch flüssige,

sogenannte „Astronautenkost“ sollte als erstes eingeführt werden. Vor dem Einsatz einer weiteren Therapie sollte in jedem Fall eine tumoröse Infiltration der Speiseröhre bioptisch ausgeschlossen werden, da sie deutlich häufiger als die eigentliche Strahlenbehandlung zu diesen Komplikationen führt. Therapeutisch steht die Sicherung der Ernährung durch endoskopische Dilatation im Vordergrund. Die Bougierungen müssen vorsichtig und schrittweise unter endoskopischer Sicht vorgenommen werden (im Durchschnitt sind 2,5 Eingriffe erforderlich), um die Gefahr von Perforationen zu minimieren. Zur Vermeidung einer frühen Restenose nach endoskopischer Dilatation können Kortikoide (z.B. 25 mg Hydrokortison) direkt nach dem Eingriff lokal injiziert werden. Eine prophylaktische Dilatation direkt nach abgeschlossener Radiotherapie zur Vorbeugung späterer Strikturen hat sich dagegen aufgrund der Risiken der Perforation und der mediastinalen Bakteriämie nicht bewährt. Gelingt die Dilatation nicht, können Stents zur Sicherung des Restlumens und eine Ernährung über nasogastrale Sonde, besser aber über perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) vorgenommen werden. Sollte es zu Fistelbildungen (z.B. in den Bronchialbaum) kommen, können ösophageal bzw. bronchial Stents zur Überbrückung des Wanddefektes implantiert werden. Eine Resektion des Defektes mit an-

schließendem Koloninterponat stellt aufgrund der beträchtlichen Komplikationsraten die Ultima Ratio dar.

— Prophylaxe der akuten und chronischen Ösophagitis

Da die radiogen induzierte akute Ösophagitis nicht selten bei primären Radio- oder Radiochemotherapien therapielimitierend ist, wurden zahlreiche Studien zur Prophylaxe durchgeführt. Ziel war es, Therapiepausen und eine Reduktion der Lebensqualität der betroffenen Patienten zu verhindern.

Sucralfat. In saurem Milieu entstehen aus Sucralfat komplexe Gele, deren Eigenschaften zu einem Schutz der Mukosa führen. Bei peptischen Ulzerationen zeigte sich Sucralfat in klinischen Studien höchst effektiv, nur begrenzt jedoch beim gastroösophagealen Reflux. Eine Abheilung eines ösophagealen Ulkus durch alleinige Sucralfattherapie scheint ebenso wenig sinnvoll wie die Therapie der radiogenen oralen Mukositis.

In vielen Kliniken wird dennoch eine Prophylaxe und Behandlung akuter Nebenwirkungen mit Sucralfat vorgenommen. Durch den Schutzfilm sollen akute inflammatorische Reaktionen und eine radiogene Schädigung der Schleimhaut verhindert werden. Bislang sind klinische Studien jedoch ohne Beweis für den positiven Effekt der Substanz, was möglicherweise mit der geringen Ad-

Tabelle: Therapie der akuten und chronischen radiogenen Effekte des oberen Gastrointestinaltraktes

Klinisches Bild	Therapie	Auswahl
Oesophageale, schmerzhafte Mucositis	Topische Schmerzmittel	Xylocain Gel 2% vor jeder Mahlzeit
	► Systemische Schmerzmittel: Peripher wirksam	NSAID (Novaminsulfon) bis 3 x 1 g tgl.
	► Systemische Schmerzmittel: Zentral wirksam	Opioide, cutane Applikation möglich (Fentanyl ab 25 mg alle 2–3 Tage)
	► Antimykotikum	Nystatin- (4 x 300.000 IE) oder Amphotericin B-Suspension (4 x 100 mg)
Refluxoesophagitis	Protonenpumpenhemmer	Omeprazol (20–40 mg tgl.), Pantoprazol (40 mg tgl.)
	Andere	Sucralfat (bis 4 x 1 gr. tgl.)
Muskuläre oesophageale Spastik	Kalzium-Kanalantagonist	Nifedipin (initial 5 mg)
Gastritis	Antazida	AL-/Mg-Hydroxidgel
	Andere	Sucralfat (bis 4 x 1 gr. tgl.)
	Anticholinergika	Pirenzepin (1–2 x 50 mg)
	H ₂ -Rezeptorantagonisten	Ranitidin (1 x 300 mg)
	Protonenpumpenhemmer	Omeprazol (1–2 x tgl. 20 mg)

härenz und damit kurzen Verweildauer des Präparates an der betroffenen Schleimhaut der Speiseröhre zusammenhängt. Aus diesem Grund hat Sucralfat derzeit außerhalb weiterer klinischer Studien weder in der Prophylaxe noch in der Therapie der radiogen induzierten Ösophagitis einen Stellenwert (Zimmermann et al, 1998; Classen et al, 1998).

Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID). Eine der am intensivsten untersuchten Substanzen zur Verhinderung der Ösophagitis ist der Inhibitor der Prostaglandin-Synthetase Indomethacin. In experimentellen Studien zeigte sich eine Erhöhung der radiogenen Ösophagitis durch die gleichzeitige Applikation von Prostaglandin. Außerdem können durch die Gabe von Prostaglandin die Symptome wie bei einer radiogenen Ösophagitis induziert werden. Trotz tierexperimenteller Studien, in denen Indomethacin die Ösophagitis reduzierte, und erster klinischer Studien kann allerdings die Wirkung von Indomethacin nicht präzise abgeschätzt werden. Der unkritische Einsatz von nicht-steroidalen Antiphlogistika ist prinzipiell nicht sinnvoll, da durch Inhibitoren der Prostaglandinsynthese der Stoffwechsel beeinflusst wird. Möglicherweise kann es sogar zu einer vermehrten Produktion anderer Metaboliten des Arachnidonsäurestoffwechsels (L-SRS) kommen. Ob ein kompletter Inhibitor des Arachnidonsäurestoffwechsels (Meclomen) bessere Ergebnisse liefert, muss noch geprüft werden. Einen tumorprotektiven Effekt der nicht-steroidalen Antiphlogistika konnte man in keiner der bisher publizierten Studien finden, ebenso wenig einen Effekt auf die chronischen Nebenwirkungen (Zimmermann et al, 1998).

Amifostin. In zahlreichen Studien zeigte sich eine um den Faktor 10 erhöhte Konzentration von Amifostin in gutartigen Geweben (Speicheldrüsen, Nieren u.a.) und gleichzeitig ein selektiver Schutz vor dem zytotoxischen Effekt ionisierender Strahlung über die Bindung freier Radikaler (Antonadou et al, 2003). Die typischen akuten Nebenwirkungen (Hypotension, Nausea) sind durch die subkutane Applikation von Amifostin und den gleichzeitigen Einsatz

entsprechender Supportiva gut beherrschbar. Ein tumorprotektiver Effekt wurde bislang nicht beschrieben.

Mittlerweile wurden zahlreiche, auch randomisierte Studien zum Stellenwert von Amifostin zur Prophylaxe der radiogenen Ösophagitis im Rahmen primärer Radio- und Radiochemotherapien durchgeführt. Einheitlich zeigen diese Studien trotz unterschiedlich großer Patientenzahlen (26–97 Patienten) eine signifikante Reduktion der akuten Ösophagitis (um ca. 50% > II° CTC) (Komaki et al, 2002; Antonadou et al, 2003). Aufgrund der hohen Therapiekosten bleibt der Einsatz von Amifostin dennoch weiterhin eine individuelle Entscheidung.

— Schlussfolgerungen zur Therapie der Ösophagitis

Eine intensive symptomatische Therapie der akuten Ösophagitis ist sinnvoll, um prognostisch relevante Therapieunterbrechungen zu vermeiden. Die bislang wirksamste Substanz zur prophylaktischen Therapie ist Amifostin, das jedoch aufgrund der beträchtlichen Kosten in Deutschland keinen Stellenwert außerhalb klinischer Studien besitzt (Antonadou et al, 2003; Zimmermann et al, 1998). Prinzipiell sollte eine Progression der malignen Grunderkrankung mit Infiltration des Ösophagus ausgeschlossen werden.

Die Therapie der akuten Ösophagitis ist rein symptomatisch (Zimmermann et al, 1998):

- ▶ Sicherung der Ernährung mittels perkutaner endoskopischer Gastrostomie (PEG) oder intravenös
- ▶ Topische (Xylocain) oder systemische Schmerzmittel (Tramadol, Novalgine, Buprenorphin, Opioide)
- ▶ Protonenpumpenhemmer bei belegtem Reflux (z.B. Omeprazol)
- ▶ Kalziumkanalantagonisten bei krampfartigen Schmerzen (z.B. Nifedipin)
- ▶ Topische Antimykotika (z.B. Moronal oder Amphomoronal)

Die Behandlung der häufigsten späten Nebenwirkung – der Strikturen – sollte interdisziplinär zwischen Endoskopikern, Radiologen, Strahlentherapeuten und Chirurgen abgesprochen werden. Prinzipiell kann eine endoskopische Dilatati-

on erfolgen. Zur Vermeidung einer raschen Restenose kann im direkten Anschluss an die Bougie eine lokale Injektion eines Kortikosteroids vorgenommen werden. Der Einsatz einer hyperbaren Sauerstofftherapie kann zur Behandlung einer chronischen Ulzeration oder anderer ischämischer Läsionen sinnvoll sein. Sollte eine Dilatation versagen, steht die Anlage von PEG, Stent oder Port zur Sicherung der Ernährung im Vordergrund (Zimmermann et al, 1998).

Gastritis

Eine akute Gastritis ist in milder Form (Übelkeit und Erbrechen, Refluxsymptomatik, epigastrischer Schmerz) ab einer Gesamtdosis von ca. 20 Gy zu beobachten, jedoch bis zu kumulativen Dosen von 45–50 Gy fast immer spontan innerhalb von 2–6 Wochen nach Ende der Therapie reversibel. Eine vorangegangene oder simultane Chemotherapie kann die Gefahr der Gastritis noch verstärken (z.B. Cyclophosphamid, Vincristin, 5-Fluorouracil, Irinotecan und andere). Differentialdiagnostisch kommen alle anderen Formen der Gastritis in Frage (z.B. Helicobacter-induzierte Gastritis), so dass im Zweifelsfall eine endoskopische Abklärung sinnvoll sein kann, da dann kausale Therapien existieren (Classen et al, 1998).

Schwere späte Nebenwirkungen sind aufgrund der bekannten und zu meist in der Therapieplanung berücksichtigten Toleranzdosis des Magens (schwere Nebenwirkungen erst ab ca. 50 Gy) selten (Emami et al, 1991). Häufigste Symptome der chronischen Gastritis sind der epigastrische Schmerz und Völlegefühl. Chronische Ulzerationen können zu beträchtlichen Schmerzen mit Ausstrahlung in den Rücken und den linken Thorax führen.

— Therapie der akuten Gastritis

Eine Therapieunterbrechung von wenigen Tagen kann auch bei der radiogenen Gastritis zu einer raschen Besserung der Beschwerden führen und sollte bei andernfalls nicht beherrschbaren Beschwerden überdacht werden. Die Sicherung der Ernährung und die symptomatische Linderung der Beschwerden stehen im Vordergrund. Dabei kann eine



Diät (leichte, fett- und kohlenhydratarme Kost, keine säurehaltigen Fruchtsäfte, kein Alkohol, kein Nikotin) hilfreich sein. Die akute Gastritis kann medikamentös mit Antazida, Sucralfat, H₂-Rezeptorantagonisten oder Protonenpumpenhemmern suffizient behandelt werden (Fasseas et al, 2001; Classen et al, 1998). Werden Schmerzmittel benötigt, sollten möglichst Opioide eingesetzt werden, da nicht-steroidale Antiphlogistika die Mukositis des Magens verstärken können (Kilic et al, 2000). Eine sinnvolle prophylaktische oder kausale Medikation der radiogen induzierten Gastritis steht nicht zur Verfügung.

— Therapie der chronischen Gastritis

Die chronische radiogene Gastritis, die erst Monate bis Jahre nach der Radiotherapie manifest werden kann, sollte differentialdiagnostisch von anderen Formen der chronischen Gastritis abgegrenzt werden, da bei letzteren durchaus kausale Therapien zur Verfügung stehen. Bei einer rein radiogenen Gastritis steht eine fett- und ballaststoffarme Diät im Vordergrund (Classen et al, 1998). Im Falle von Ulzerationen sollten Protonenpumpenhemmer eingesetzt werden (Fasseas et al, 2001). Nur bei sehr seltenen, schwerwiegenden, konservativ nicht beherrschbaren Nebenwirkungen kommen chirurgische Verfahren zur Anwendung.

— Schlussfolgerungen zur Therapie der chronischen Gastritis

Da es keine gesichert effektive Prophylaxe der radiogen induzierten Gastritis gibt ist die Aufgabe einer symptomatischen Therapie der akuten Gastritis, Therapieunterbrechungen zu vermeiden und die Lebensqualität der Patienten zu sichern:

- ▶ Sicherung der Ernährung mittels perkutaner endoskopischer Gastrostomie (PEG) oder intravenös
- ▶ Antazida, Sucralfat, H₂-Rezeptorantagonisten oder Protonenpumpenhemmer
- ▶ Diät (fett- und kohlenhydratarme Kost, keine säurehaltigen Fruchtsäfte, kein Alkohol, kein Nikotin)
- ▶ Bei Bedarf Schmerzmittel (Opioide)

Die Behandlung der häufigsten späten Nebenwirkung – chronisch atrophe Gastritis – erfolgt diätetisch, ggf. unter Hin-

zunahme von Protonenpumpenhemmern bei Restaktivität der Belegzellen.

Hepatitis

Aufgrund der genauen Kenntnisse über die Toleranzdosen der Leber sind radiogene Hepatitiden eine Rarität (Cheng et al, 2002). Typische klinische Zeichen sind Gewichtszunahme, Schmerzen im rechten Oberbauch, Hepatosplenomegalie mit Gelbsucht, Leistungsminde- rung und Ascites. Es können ein Anstieg der Leberenzyme (GOT, GPT, AP, Bilirubin, LDH), Pancytopenie, periphere Ödeme, Anorexie, Lethargie und Enzephalopathie bis zum hepatischen Koma auftreten (Cheng et al, 2002). Zur Therapieüberwachung ist die Kontrolle der Leberwerte ausreichend.

Gesichert effektive prophylaktische oder kausale Behandlungen der radiogenen Hepatitis existieren nicht. Die Therapie einer radiogenen Hepatitis ist symptomatisch: Bettruhe, eiweissreiche hochkalorische Diät und diuretische Therapie eines möglichen Aszites mit Aldosteronantagonisten unter Elektrolytkontrolle (hypokaliämische Alkalose und hepatorenales Syndrom beachten), ggf. Kortikosteroide sowie Reduktion der enteralen Bakterienflora (Ammoniakspiegel!) (Cheng et al, 2002).

Pankreatitis

Die radiogen induzierte Pankreatitis ist selten und nur bei hohen, derzeit nicht mehr üblichen Einzeldosen (> 20 Gy) innerhalb einer intraoperativen Strahlentherapie zu erwarten (Youssef, 2002). Typische klinische Zeichen sind in den Rücken ausstrahlender Oberbauchschmerz, Erbrechen, Meteorismus, Steatorrhoe und elastische Bauchdeckenspannung; eine Anstieg der Amylase in Blut und Urin und der Lipase dient der differentialdiagnostischen Klärung. Zum therapeutischen Monitoring ist die Kontrolle der Amylase und des Allgemeinbefindens ausreichend.

Eine prophylaktische Therapie existiert nicht. Die radiogen verursachte akute wie chronische Pankreatitis wird wie die nicht-biliäre Pankreatitis mit entsprechenden Diäten, ggf. parenteraler Ernährung und Antibiose bis hin zur chirurgischen Sanierung behandelt.

Literatur:

1. Antonadou D et al. Effect of amifostine on toxicities associated with radiochemotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57 (2003): 402–8.
2. Cheng JCH et al. Radiation-induced liver disease after three-dimensional conformal radiotherapy for patients with hepatocellular carcinoma: dosimetric analysis and implication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54 (2002): 156–62.
3. Classen J et al. Radiation-induced gastrointestinal toxicity. Pathophysiology, approaches to treatment and prophylaxis. *Strahlenther Onkol* 174 (1998): 82–4.
4. Emami Bet al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 (1991): 109–22.
5. Fasseas P et al. Omeprazole versus ranitidine in the medical treatment of acute upper gastrointestinal bleeding: assessment by early repeat endoscopy. *Int J Clin Pract* (2001): 661–4.
6. 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* 57 (2000): 125–9.
7. Koc M et al. Therapeutic effect of oral recombinant human granulocyte macrophage-colony stimulating factor in radiotherapy-induced esophagitis. *Hepatogastroenterology* 50 (2003): 1297–300.
8. Komaki R et al. Randomized phase III study of chemoradiotherapy with or without amifostine for patients with favourable performance status inoperable stage II-III non-small cell lung cancer: preliminary results. *Semin Radiat Oncol* 12 (2002): 46–49.
9. Youssef N, Flejou JF. Uncommon types of chronic pancreatitis. *Ann Pathol* 22 (2002): 387–96.
10. Zimmermann FB, Geinitz H, Feldmann HJ. Therapy and Prophylaxis of acute and late radiation induced sequelae of the esophagus. *Strahlenther Onkol* 174 (1998): 78–81.

Autoren:

Dr. med. Frank B. Zimmermann
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Klinikum rechts der Isar, München
Dr. med. Ralf Wilkowski
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Klinikum Großhadern, München

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Frank B. Zimmermann
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