

Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie

Version 1.2

Februar 2015

Inhaltsverzeichnis

1	Informationen zu dieser Leitlinie	6
1.1	Herausgeber.....	6
	Federführende Fachgesellschaft	6
1.2	Autoren dieser Leitlinie	7
1.3	Einführung	7
1.3.1	Geltungsbereich und Zweck	7
1.3.2	Zielsetzung und Fragestellung	7
1.3.3	Adressaten	9
2	ZNS	13
2.1	Prophylaxe radiogener ZNS-Schäden	14
2.1.1	Hintergrund.....	14
2.2	Therapie unerwünschter ZNS-Wirkungen	15
2.2.1	Hintergrund.....	15
3	Kardiotoxizität	21
3.1	Prophylaxe	21
3.1.1	Hintergrund.....	21
3.2	Therapie	22
	Empfehlung	22
3.3	Umgang mit Schrittmacher und implantierbarem Defibrillator	22
3.3.1	Schrittmacher	22

1	Empfehlung	22
3.3.2	Implantierbare Defibrillatoren	26
1	Empfehlung	26
4	Lunge.....	31
4.1	Prophylaxe der radiogenen Pneumonitis und Fibrose	32
4.1.1	Hintergrund.....	32
4.1.2	Medikamentöse Prophylaxe	33
4.2	Therapie der der radiogenen Pneumonitis und Fibrose	34
4.2.1	Hintergrund.....	34
5	Orale Mukositis.....	40
5.1	Prophylaxe der akuten Mukositis	41
5.1.1	Hintergrund.....	41
5.1.2	Prophylaxe der Mukositis	42
5.2	Therapie der akuten Mukositis.....	44
	Empfehlung	44
5.2.1	Hintergrund.....	44
5.2.2	Therapie der akuten Mukositis.....	45
6	Ösophagitis	46
6.1	Prophylaxe der radiogenen Ösophagitis	47
6.1.1	Hintergrund.....	47
6.1.2	Medikamentöse Prophylaxe	48
6.2	Therapie der radiogenen Ösophagitis	49
6.2.1	Hintergrund.....	49
7	Magen	52
7.1	Prophylaxe der radiogenen Gastritis	53
7.1.1	Hintergrund.....	53
7.1.2	Medikamentöse Prophylaxe	53
7.2	Therapie der radiogenen Gastritis.....	54
7.2.1	Hintergrund.....	54

8	Leber.....	55
8.1	Prophylaxe der radiogenen Hepatitis	56
8.1.1	Hintergrund.....	57
8.1.2	Medikamentöse Prophylaxe	57
8.2	Therapie der radiogenen Hepatitis.....	57
8.2.1	Hintergrund.....	58
9	Pankreatitis	59
9.1	Prophylaxe der radiogenen Pankreatitis.....	59
9.1.1	Hintergrund.....	59
9.1.2	Medikamentöse Prophylaxe	60
9.2	Therapie der radiogenen Pankreatitis	60
9.2.1	Hintergrund.....	60
10	Uterus	61
10.1	Prophylaxe der radiogenen Nebenwirkungen am Uterus	61
10.2	Therapie der radiogenen Nebenwirkungen am Uterus.....	62
10.2.1	Hintergrund.....	62
10.2.2	Therapie	62
11	Vagina.....	63
11.1	Prophylaxe der radiogenen Vaginitis und Stenose	64
11.1.1	Hintergrund.....	65
11.2	Therapie der radiogenen Vaginitis und Stenose.....	67
11.2.1	Hintergrund.....	68
11.2.2	Therapie	68
	Haut	71
11.3	Prophylaxe der Radiodermatitis (RD)	72
11.3.1	Hintergrund.....	73
11.3.2	Prophylaxe	74
11.4	Therapie der akuten Radiodermatitis	78
11.4.1	Hintergrund.....	79
11.4.2	Therapie	79
11.4.3	Therapie des chronischen Radioderms und Ulcus.....	80

12 Bindegewebe und Knochen	85
12.1 Prophylaxe der Fibrose	86
12.1.1 Hintergrund.....	86
12.1.2 Prävention	86
12.2 Therapie der subkutanen Fibrose.....	88
12.2.1 Hintergrund.....	88
12.2.2 Therapie	88
12.3 Osteoradionekrose.....	89
12.3.1 Prophylaxe der Osteoradionekrose	90
12.3.2 Therapie der Osteoradionekrose.....	91
13 Ernährung	94
13.1 Prophylaxe des therapieinduzierten Gewichtsverlustes	94
13.1.1 Hintergrund.....	95
14 Neue Substanzen	102
14.1.1 Einleitung.....	102
14.2 Bevacizumab	102
14.2.1 Datenlage.....	102
14.2.2 Mögliche Nebenwirkungen allgemein	103
14.2.3 Mögliche Nebenwirkungen mit Strahlentherapie.....	103
14.2.4 Risikofaktoren für mögliche Nebenwirkungen	106
14.3 Cetuximab und Strahlentherapie.....	106
14.3.1 Datenlage.....	106
14.3.2 Mögliche Nebenwirkungen allgemein	106
14.3.3 Mögliche Nebenwirkungen mit Strahlentherapie.....	107
14.3.4 Risikofaktoren für mögliche Nebenwirkungen	108
14.3.5 Prophylaxe / Therapie unerwünschter Wirkungen	109
14.4 Erlotinib 109	
14.4.1 Datenlage.....	109
14.4.2 Mögliche Nebenwirkungen allgemein	110
14.4.3 Mögliche Nebenwirkungen mit Strahlentherapie.....	110
14.5 Rituximab 112	
14.5.1 Datenlage.....	112
14.5.2 Mögliche Nebenwirkungen allgemein	112
14.5.3 Mögliche Nebenwirkungen.....	112

14.6	Sorafenib	113
14.6.1	Datenlage.....	113
14.6.2	Mögliche Nebenwirkungen allgemein	113
14.6.3	Mögliche Nebenwirkungen mit Strahlentherapie.....	114
14.6.4	Risikofaktoren für mögliche Nebenwirkungen	114
14.7	Sunitinib	115
14.7.1	Datenlage.....	115
14.7.2	Mögliche Nebenwirkungen allgemein	115
14.7.3	Mögliche Nebenwirkungen mit Bestrahlung.....	115
14.7.4	Risikofaktoren für mögliche Nebenwirkungen	116
14.8	Trastuzumab	116
14.8.1	Datenlage.....	116
14.8.2	Mögliche Nebenwirkungen allgemein	117
14.8.3	Mögliche Nebenwirkungen.....	117
14.8.4	Risikofaktoren für mögliche Nebenwirkungen	119

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)

1.2 Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)

1.3 Autoren dieser Leitlinie

Koordinatorin: PD Dr.med. Ulrike Höller, Strahlentherapie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Autoren: Prof. Dr. med. Claus Belka Strahlentherapie Ludwig-Maximilians-Universität München, Dr. med. Frank Bruns, c, Prof. Dr.med. vet. et rer. medic. Wolfgang Dörr Strahlenbiologie Universitätsklinikum Allgemeines Krankenhaus Wien, Prof. Dr.med. Petra Feyer Strahlentherapie Vivantes Klinikum Neukölln, Dr.med. Inge Fraunholz, Strahlentherapie Universitätsklinikum Frankfurt, Dr.med. Frank Giordano, Strahlentherapie Universitätsmedizin Mannheim, Dr.med. Jürgen Heide, Strahlentherapie Praxisnetz Suederelbe, PD Dr.med. Carmen Loquai, Dermatologie Universitätsmedizin Mainz, Cornelius Maihöfer, Ludwig-Maximilians-Universität München, Dr.med. Dipl. Phys. Maximilian Niyazj Ludwig-Maximilians-Universität München, Dr.med. Alexandros Papachristofilou, , Strahlentherapie Universitätsspital Basel Dr.med. Dorothea Riesenbeck, Strahlentherapie Dr.med. Mattias Roser, Kardiologie Charité Universitätsmedizin Berlin, Dr.med. Oliver Schneider, Strahlentherapie Praxis Gelsenkirchen, Dr.med. Maria Steingräber, Strahlentherapie Praxis Berlin, Dr.med. Steinmann, Charité Universitätsmedizin Berlin, PD Dr.med. Selma Ugurel-Becker, Dermatologie Universitätsklinikum Essen, Prof. Dr.med. Frederik Wenz, Strahlentherapie Universitätsmedizin Mannheim, Prof. Dr.med. Frank Zimmermann, Strahlentherapie Universitätsspital Basel

1.4 Einführung

1.4.1 Geltungsbereich und Zweck

Die Empfehlungen gelten für die Therapie erwachsener Patienten mit Tumorerkrankungen. Auf die Toxizität stark hypofraktionierter, hochdosierter Strahlentherapie oder Ganzkörperbestrahlungen wird nicht eingegangen.

Diese Leitlinie wurde in Ergänzung zu der S3-Leitlinie „**Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - interdisziplinäre Querschnittsleitlinie**“ 032 - 054OL erstellt.

1.4.2 Zielsetzung und Fragestellung

Viele Tumorpatienten erhalten im Laufe ihrer Erkrankung eine Strahlentherapie. Unerwünschte Strahlenwirkungen sind trotz moderner und optimierter Strahlentherapietechnik nicht zu vermeiden. Daher sind Prophylaxe und Therapie unerwünschter Strahlenwirkungen ein unverzichtbarer Teil jeder strahlentherapeutischen Maßnahme.

Eine adäquate Supportivtherapie verbessert einerseits die Voraussetzungen für die Durchführbarkeit onkologischer Therapien und vermindert bzw. verhindert andererseits das Auftreten unerwünschter Wirkungen einer potentiell toxischen Therapie. Durch eine Optimierung der Supportivtherapie sollen die Behandlungsergebnisse verbessert und die Lebensqualität der Patienten erhalten oder gesteigert werden.

Die Supportivtherapie in der Onkologie umfasst ein interdisziplinäres Spektrum von unterstützenden und begleitenden therapeutischen Maßnahmen. Es gibt zahlreiche Behandlungsstrategien, die häufig auf tradierten Handlungsanweisungen beruhen. Die Leitlinie soll Empfehlungen zur evidenzbasierten Prophylaxe und Therapie unerwünschter Wirkungen der Strahlentherapie geben.

Die Möglichkeiten der Prophylaxe und Therapie unerwünschter Wirkungen werden organbezogen dargestellt. Für einige Organe oder unerwünschte Wirkungen sind keine spezifischen Maßnahmen bekannt, so dass auf diese nicht eingegangen wird (z.B. radiogener Schwindel).

Die wesentliche Prophylaxe ist die größtmögliche Dosisreduktion in den Risikoorganen durch optimierte Technik entsprechend dem Grundsatz ALARA „as low as reasonably achievable“. Zu den Toleranzdosen der Risikoorgane und möglichen Risikofaktoren wird auf die systematische Analyse der Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic Group QUANTEC ¹⁻¹⁵ verwiesen. Im Folgenden wird die technisch größtmögliche Dosisreduktion im Normalgewebe vorausgesetzt.

Bei multimodalen Therapiestrategien kommt es zu einer Potenzierung unerwünschter Wirkungen. In diesen Leitlinien wird auf mögliche Interaktionen der Strahlentherapie mit einer Immuntherapie und sogenannten „neuen Substanzen“ eingegangen, aber nicht auf spezifische unerwünschte Wirkungen einer Chemotherapie.

Literatur

1. Dawson LA, Kavanagh BD, Paulino AC, et al (2010) Radiation-associated kidney injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys;76:S108-15.
2. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al (2010) Radiation dose-volume effects in the heart. Int J Radiat Oncol Biol Phys;76:S77-85.
3. Jaffray DA, Lindsay PE, Brock KK, et al (2010) Accurate accumulation of dose for improved understanding of radiation effects in normal tissue. Int J Radiat Oncol Biol Phys;76:S135-9.
4. Jeraj R, Cao Y, Ten Haken RK, et al (2010) Imaging for assessment of radiation-induced normal tissue effects. Int J Radiat Oncol Biol Phys;76:S140-4.
5. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, et al (2010) Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. Int J Radiat Oncol Biol Phys;76:S101-7.
6. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, et al (2010) Radiation dose-volume effects in the brain. Int J Radiat Oncol Biol Phys;76:S20-7.
7. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al (2010) Radiation dose-volume effects in the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys;76:S70-6.
8. Marks LB, Ten Haken RK, Martel MK (2010) Guest editor's introduction to QUANTEC: a users guide. Int J Radiat Oncol Biol Phys;76:S1-2.
9. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al (2010) Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int J Radiat Oncol Biol Phys;76:S10-9.
10. Mayo C, Yorke E, Merchant TE (2010) Radiation associated brainstem injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys;76:S36-41.
11. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, et al (2010) Radiation-associated liver injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys;76:S94-100.
12. Rancati T, Schwarz M, Allen AM, et al (2010) Radiation dose-volume effects in the larynx and pharynx. Int J Radiat Oncol Biol Phys;76:S64-9.

13. Roach M, 3rd, Nam J, Gagliardi G, et al (2010) Radiation dose-volume effects and the penile bulb. Int J Radiat Oncol Biol Phys;76:S130-4.
14. Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, et al (2010) Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. Int J Radiat Oncol Biol Phys;76:S116-22.
15. Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, et al (2010) Radiation dose-volume effects in the esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys;76:S86-93.

1.4.3 Adressaten

Die Empfehlungen richten sich im Besonderen an

- Ärzte, die Patientinnen und Patienten während und nach einer Strahlentherapie betreuen
- Die Leitlinie dient auch zur Information von MitarbeiterInnen der Pflegeberufe und Medizinisch-technische Radiologie-AssistentInnen, die Patientinnen und Patienten während und nach einer Strahlentherapie mitbetreuen.

1.4.4.1 Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford:

Die Bewertung der Evidenz erfolgte nach den Empfehlungen des Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford, 2009.

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm
1a	Systematic review (with homogeneity) of randomized clinical trials (RCT)
1b	individual RCT (with narrow confidence interval)
1c	all or none (met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it)
2a	Systematic review (with homogeneity) of cohort studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT, e.g. <80% follow up)
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies
3a	Systematic review (with homogeneity) of case-control studies
3b	Individual case-control study
4	Case series (and poor quality cohort and case-control studies)
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

1.4.4.2 Graduierung der Empfehlung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	Soll / soll nicht
B	Empfehlung	Sollte / sollte nicht
0	Empfehlung offen	Kann / kann nicht

1.4.4.3 Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
Adj.	Adjuvant
b.i.d.	Zweimal täglich
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea
BED	Biologic equivalent dose
Bev	Bevacizumab
Ca	Carcinom
CDDP	Cis-Platin
CETX	Cetuximab
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednisolon
CLE	Consequential late effects
CTC	Common toxicity criteria
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
CTX	Chemotherapie
ED	Einzeldosis
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GD	Gesamtdosis
GI	Gastrointestinal
Gy	Gray
HR	Hazard ratio
ICD	Implantierbarer Defibrillator
IFRT	Involved field Radiotherapie
IMRT	Intensity modulated radiotherapy
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
Konsol.	Konsolidierend
LVEF	Left ventricular ejection fraction
ME	Mastektomie
n.s.	Nicht significant
NSCLC	Non-small cell lung cancer
NW	Nebenwirkung
Pat.	Patienten
PM	Schrittmacher

rand.	Randomisiert
RCT	Radiochemotherapie
RD	Radiodermatitis
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SBRT	Stereotactic body radiotherapy
SD	Standardabweichung
SIB	Simultan integrierter Boost
sig.	significant
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TMZ	Temozolamid
VMAT	Volumetric intensity modulated arc therapy
vs	Versus
WBRT	Whole brain radiotherapy
ZNS	Zentrales Nervensystem

Frank Giordano, Frederik Wenz

Bestrahlungen am zentralen Nervensystem können frühe („akute“), verzögerte („subakute“) und chronische Nebenwirkungen hervorrufen. Während frühe und verzögerte Strahlenfolgen meist reversibel sind, sind chronische Nebenwirkungen in der Regel irreversibel ¹⁻⁹.

Gehirn

Frühe und verzögerte Strahlenfolgen am Gehirn zeigen sich in fokalen oder generalisierten Symptomen eines gesteigerten, intrakraniellen Drucks oder als Folge von Störungen der Bluthirnschranke (BHS), die ein vasogenes Ödem im Interzellulärraum des Marklagers induzieren können ^{8,10}. Das Risiko chronischer Strahlenfolgen hängt von der applizierten Gesamtdosis, der täglichen Einzeldosis, dem Bestrahlungsvolumen und von Patientenfaktoren wie Alter, Begleiterkrankungen und -medikation ab ¹¹⁻¹⁷. Die klinisch bedeutsamsten chronischen Nebenwirkungen sind Nekrosen und neurokognitive Defizite. Radiogene Gehirnnekrosen treten Jahre nach Bestrahlung auf und können sich - abhängig von ihrer Lokalisation - vielfältig klinisch manifestieren ^{3,4}. Neurokognitive Defizite können bereits wenige Monate nach der Bestrahlung festgestellt werden und können hinsichtlich ihrer Ausprägung von geringer Beeinträchtigung des verbalen, visuellen oder räumlichen Gedächtnisses bis hin zur manifesten Demenz rangieren ¹⁸⁻²⁷.

Rückenmark

Frühe Strahlenfolgen am Myelon sind selten und treten allenfalls durch Kompressionseffekte bei der Bestrahlung para- oder intraspinaler Tumoren auf. Die Therapie folgt den üblichen Richtlinien der antiödematösen Therapie. Verzögerte Strahlenfolgen am Myelon (Lhermitte-Syndrom) äußern sich durch Dys- und Parästhesien entlang der Wirbelsäule, teilweise mit Ausstrahlung in die Extremitäten, was sich durch Bewegung provozieren lässt ^{28,29}.

2.1 Prophylaxe radiogener ZNS-Schäden

	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei fehlender Symptomatik hat die prophylaktische Gabe von Dexamethason keinen Nutzen. Dexamethason sollte nicht prophylaktisch angewandt werden.
Level of Evidence 3	Literatur 30-32
Empfehlungsgrad 0	Bei Rezidiven von vormals symptomatischen Gehirntumoren oder intraspinalen Raumforderungen kann eine prophylaktische Gabe von Dexamethason gerechtfertigt sein.
Level of Evidence GCP	
Empfehlungsgrad A	Ein prophylaktischer Einsatz von Antikonvulsiva hat keinen Nutzen und soll nicht erfolgen.
Level of Evidence 1	Literatur 33-39
Empfehlungsgrad A	Radiosensitizer erlauben keine Prophylaxe vor neurokognitiven Spätfolgen und sollen nicht angewandt werden.
Level of Evidence 1	Literatur 40-45

2.1.1 Hintergrund

Eine wirksame medikamentöse oder nicht-medikamentöse Prophylaxe von frühen und verzögerten Nebenwirkungen besteht nicht. Eine prophylaktische Gabe von Dexamethason ist nicht gerechtfertigt ^{30-32,46}. Die Frage zur Wirksamkeit von Weihrauchpräparaten zur Ödemprophylaxe und -therapie kann aus methodischen Gründen nicht beantwortet werden ⁴⁷. Randomisierte klinische Studien zeigten keinen Nutzen einer prophylaktischen antikonvulsiven Therapie ³³⁻³⁹. Für diverse präklinisch wirksame Radiosensitizer konnte in keiner der bisher durchgeführten klinischen Studien ein prophylaktischer Nutzen nachgewiesen werden ⁴⁰⁻⁴⁵. Bei der Prophylaxe von kognitiven Defiziten wird eine Schonung von Arealen der Neuroregeneration in der Hippocampusregion bei Ganzhirnbestrahlungen diskutiert ⁴⁸⁻⁵². Da derzeit weder belastbare Daten zur Wirksamkeit noch zur Sicherheit vorliegen, wird eine Hippocampuschonung außerhalb von Studien nicht empfohlen.

2.2 Therapie unerwünschter ZNS-Wirkungen

	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Dexamethason kann die Symptome des Hirndrucks lindern. Die Dosierung sollte an die Ausprägung der Symptomatik angepasst werden und es sollte eine schrittweise Reduktion versucht werden.
Level of Evidence 3	Literatur 30-32
Empfehlungsgrad A	Eine symptomatische Epilepsie bei Hirntumorkranken soll behandelt werden.
Level of Evidence GCP	
0 B	Bei der Wahl des Wirkstoffes kann ein Medikament bevorzugt werden, das keine enzyminduzierende Wirkung hat, z.B. Levetiracetam. Die Dosierung sollte an die Ausprägung der Symptomatik angepasst werden.
Level of Evidence 5	
Empfehlungsgrad B	Bevacizumab kann möglicherweise Symptome einer symptomatischen Gehirnnekrose lindern. Ein Nutzen ist nicht ausreichend belegt, eine Gabe sollte im Einzelfall in Erwägung gezogen werden
Level of Evidence 2b	Literatur 53

2.2.1 Hintergrund

Ödemtherapie

Beim Auftreten von morgendlichen Kopfschmerzen und Erbrechen ohne Übelkeit, Singultus oder psychischen Veränderungen wie Nivellierung und Aspontanität sollte schnell und konsequent gehandelt werden. Zur Ödemausschwemmung und Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) sollte das schwach mineralocorticoid wirksame Dexamethason appliziert werden, wobei die Dosierung an die Ausprägung der Symptomatik angepasst werden sollte^{31,32,46}. Bei subklinischen und moderaten Beschwerden können anfänglich Dosierungen von 4–8 mg/d gewählt werden (Soffietti et al 2006), höhere Dosen sind in diesem Fall nicht erforderlich^{30,32,54,55}. Bei ausgeprägter Symptomatik können initial, einmalig Dosen von 50 - 100 mg i.v. mit Magenschutz injiziert werden. Für weitere 2 - 3 Tage werden 24 - 32 mg i.v. appliziert, um dann Erhaltungsdosen von 4 - 8 mg/d einmal täglich am Morgen entsprechend der

klinischen Symptomatik zu erreichen. Nach der Radiotherapie kann die Medikation langsam orientiert an der Symptomatik über 2 - 4 Wochen ausgeschlichen werden. Sollte die Therapie dauerhaft notwendig sein sollten Dosierungen über 24 mg/d nicht überschritten werden ³².

Alternativ kann Glyzerol oder Mannitol erwogen werden. Der Effekt ist jedoch teilweise nur von kurzer Dauer, so dass ergänzend noch Diuretika, speziell Furosemid gegeben werden müssen (Cave: Thromboserisiko bei Hirntumorpatienten) oder die Steroidmedikation wieder angesetzt werden muss.

Subakute Strahlenfolgen treten 6-10 Wochen nach Bestrahlung auf und äußern sich in einer diffusen Verlangsamung bzw. Inappetenz. Eine gesicherte Therapie existiert bei diesem selbstlimitierenden Krankheitsbild nicht. In Einzelfällen kann ein Therapieversuch mit Steroiden indiziert sein.

Antiepileptische Therapie

Die Einteilung der Anfälle ist aufgrund der Vielzahl von Ursachen und der Bandbreite klinischer Symptome komplex, bei Patienten mit Hirntumoren handelt es sich überwiegend um eine symptomatische Epilepsie. Fokale Anfälle sind überwiegend Folge einer lokalisierbaren Läsion. Sie können ohne (einfach-partiell) oder mit Bewusstseinsstörung (komplex-partiell) auftreten. Es besteht keine Bewusstlosigkeit und nur selten eine Amnesie für den Anfall. Generalisierte Anfälle sind immer mit Bewusstseinsverlust und Amnesie verbunden. Die Symptome betreffen beide Körperhälften. Die Maximalform, der Grand-mal Anfall, kann bei generalisierter Epilepsie oder auch sekundär generalisiert bei partiellen Epilepsien vorkommen. Im tonisch-klonischen Stadium kommt es häufig zu Zungenbiss, Schaumaustritt und Inkontinenz. Eine Komplikation sind Knochenbrüche, wie Grund- und Deckplatteneinbrüche der Wirbelkörper. Beim Status epilepticus handelt es sich um ununterbrochene oder sich ständig wiederholende Anfälle, wobei beim generalisierten Status das Bewusstsein nicht wiedererlangt wird. Der Grand-mal Status ist lebensbedrohlich und sollte intensivmedizinisch behandelt werden. Besonders gefährdet sind Patienten mit Frontalhirntumoren.⁵⁶ Gelingt es nicht, den Status innerhalb von wenigen Stunden zu durchbrechen, kann der Patient am sich entwickelnden Hirnödem versterben.

Grundlage der antiepileptischen Therapie ist eine anfallsvermeidende Lebensführung. Der Einzelanfall als solches ist selbstlimitierend, so dass im Anfall nicht - schon gar nicht notfallmäßig - behandelt werden muss. Während des Anfalls gelingt es nur selten eine i.v. Injektion korrekt durchzuführen und postiktale Diazepamgaben insbesondere in Kombination mit Barbituraten bergen das Risiko eines hypoxischen Hirnschadens. Es gilt sich und den Patienten vor Verletzungen zu bewahren und das Ende des Anfalles abzuwarten. Im Hinblick auf den Beginn eines möglichen Status epilepticus sollte dann sicherheitshalber ein venöser Zugang gelegt werden und Blut zur Bestimmung von Medikamenten-, Blutzucker- und Alkoholspiegeln gewonnen werden.

Die symptomatische Epilepsie bei Hirntumorpatienten sollte immer behandelt werden, da ein hohes Wiederholungsrisiko besteht und der Übergang in einen Status epilepticus droht ³³. Generell sollte eine antikonvulsive Monotherapie angestrebt werden. Eine Empfehlung bezüglich der Wahl des Wirkstoffes kann nicht gegeben werden.³⁴ Es gilt jedoch zu bedenken, dass Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital den Abbau von anderen Medikamenten (u.a. Corticosteroide und Zytostatika) über das Cytochrom-P450-System beschleunigen können ³⁰. Phenytoin und Levetiracetam sind vermutlich gleich wirksam.⁵⁷ Speziell unter Bestrahlung können bei symptomatischer Epilepsie gehäuft Anfälle auftreten. Hierfür gibt es keine gesicherte Empfehlung. Bei symptomatischer Epilepsie kann die antikonvulsive Medikation nur in den wenigsten Fällen, jedoch frühestens nach 3 jähriger Anfallsfreiheit, abgesetzt

werden und dann über einen Zeitraum von 6 Monaten am besten unter fachneurologischer Kontrolle ausgeschlichen werden.
Im Einzelfall kann es zu einem Status epilepticus kommen, der in der Regel eine interdisziplinäre Betreuung erfordert.

Die Fahrtüchtigkeit kann insbesondere bei stattgehabten Anfällen dauerhaft eingeschränkt sein und die Patienten sind in diesen Fällen auf etwaige Eigen- und Fremdgefährdung hinzuweisen. Bei der Festlegung der Dauer der Fahruntüchtigkeit sei auf die Kapitel 3.9.5 und 3.9.6 der Begutachtungs-Leitlinien zur Kraftfahrereignung der Bundesanstalt für Straßenwesen hingewiesen.

Radionekrose

Eine wirksame Therapie der Radionekrose bzw. der Leukoenzephalopathie ist nicht bekannt. Treten durch die Raumforderung einer Nekrose Symptome auf, wird ein operatives Debulking durchgeführt. Das perifokale Ödem und damit verbundene Symptome können mit Steroiden behandelt werden. Neue Therapieansätze ergeben sich möglicherweise aus der Zytokintherapie die die Proliferation oligodendroglialer Progenitorzellen und die Myelinsynthese positiv beeinflussen kann ⁵⁸.
Antiangiogenetische Substanzen (z.B. Bevacizumab) können Symptome von strahleninduzierten Gehirnnekrosen bessern, der genaue Stellenwert dieser Substanzen ist derzeit jedoch unklar ^{53,59-61}. Die Ähnlichkeit der pathologischen Befunde bei Strahlenspätfolgen am ZNS mit ischämischen Veränderungen im Rahmen einer subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie (SAE) hat auch Untersuchungen zum Einsatz der hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO) veranlasst ^{62,63}.

L'Hermitte-Syndrom

Das L'Hermitte Syndrom ist eine subakute Strahlenfolge am Myelon und äußert sich durch Dys- und Paraesthesien entlang der Wirbelsäule mit teilweiser Ausstrahlung in die Extremitäten. Es lässt sich durch Bewegung (Kopfflektion oder Beugung der Wirbelsäule) provozieren. Eine Therapie ist üblicherweise nicht notwendig, bei ausgeprägten Beschwerden können probatorisch Steroide zum Einsatz kommen. Für die chronische Myelopathie mit neurologischen Ausfallserscheinungen bis hin zur Querschnittslähmung gibt es keine gesicherte Therapie.

Literatur

1. Kim JH, Brown SL, Jenrow KA, Ryu S. Mechanisms of radiation-induced brain toxicity and implications for future clinical trials. J Neurooncol 2008;87:279-86.
2. Schultheiss TE, Kun LE, Ang KK, Stephens LC. Radiation response of the central nervous system. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1093-112.
3. Cross NE, Glantz MJ. Neurologic complications of radiation therapy. Neurol Clin 2003;21:249-77.
4. Giglio P, Gilbert MR. Cerebral radiation necrosis. Neurologist 2003;9:180-8.
5. Tofilon PJ, Fike JR. The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process. Radiat Res 2000;153:357-70.
6. Greene-Schloesser D, Robbins ME, Peiffer AM, Shaw EG, Wheeler KT, Chan MD. Radiation-induced brain injury: A review. Front Oncol 2012;2:73.
7. Belka C, Budach W, Kortmann RD, Bamberg M. Radiation induced CNS toxicity--molecular and cellular mechanisms. Br J Cancer 2001;85:1233-9.
8. Wong CS, Van der Kogel AJ. Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection. Mol Interv 2004;4:273-84.

9. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, McBride WH. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol* 2003;4:529-36.
10. Soussain C, Ricard D, Fike JR, Mazon JJ, Psimaras D, Delattre JY. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet* 2009;374:1639-51.
11. Goldsby RE, Liu Q, Nathan PC, et al. Late-occurring neurologic sequelae in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2010;28:324-31.
12. Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, Neuwelt EA. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J Clin Oncol* 1994;12:627-42.
13. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S20-7.
14. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-22.
15. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002;20:2267-76.
16. Welzel G, Steinworth S, Wenz F. Cognitive effects of chemotherapy and/or cranial irradiation in adults. *Strahlenther Onkol* 2005;181:141-56.
17. Mulhern RK, Palmer SL, Reddick WE, et al. Risks of young age for selected neurocognitive deficits in medulloblastoma are associated with white matter loss. *J Clin Oncol* 2001;19:472-9.
18. Johannesen TB, Lien HH, Hole KH, Lote K. Radiological and clinical assessment of long-term brain tumour survivors after radiotherapy. *Radiother Oncol* 2003;69:169-76.
19. Meyers CA, Brown PD. Role and relevance of neurocognitive assessment in clinical trials of patients with CNS tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:1305-9.
20. Roman DD, Sperduto PW. Neuropsychological effects of cranial radiation: current knowledge and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:983-98.
21. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:1037-44.
22. Gehring K, Sitskoorn MM, Aaronson NK, Taphoorn MJ. Interventions for cognitive deficits in adults with brain tumours. *Lancet Neurol* 2008;7:548-60.
23. Laack NN, Brown PD. Cognitive sequelae of brain radiation in adults. *Semin Oncol* 2004;31:702-13.
24. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989;39:789-96.
25. Welzel G, Fleckenstein K, Mai SK, Hermann B, Kraus-Tiefenbacher U, Wenz F. Acute neurocognitive impairment during cranial radiation therapy in patients with intracranial tumors. *Strahlenther Onkol* 2008;184:647-54.
26. Welzel G, Fleckenstein K, Schaefer J, et al. Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1311-8.
27. Duffner PK. Long-term effects of radiation therapy on cognitive and endocrine function in children with leukemia and brain tumors. *Neurologist* 2004;10:293-310.
28. Esik O, Csere T, Stefanits K, et al. A review on radiogenic Lhermitte's sign. *Pathol Oncol Res* 2003;9:115-20.
29. Gemici C. Lhermitte's sign: Review with special emphasis in oncology practice. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;74:79-86.
30. Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13:674-81.

31. Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:103-14.
32. Sarin R, Murthy V. Medical decompressive therapy for primary and metastatic intracranial tumours. *Lancet Neurol* 2003;2:357-65.
33. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;54:1886-93.
34. Kerrigan S, Grant R. Antiepileptic drugs for treating seizures in adults with brain tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD008586.
35. Perry J, Zinman L, Chambers A, Spithoff K, Lloyd N, Laperriere N. The use of prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumours-a systematic review. *Curr Oncol* 2006;13:222-9.
36. Mikkelsen T, Paleologos NA, Robinson PD, et al. The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:97-102.
37. Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 1996;46:985-91.
38. Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can J Neurol Sci* 2003;30:106-12.
39. Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004424.
40. Mehta MP, Rodrigus P, Terhaard CH, et al. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases. *J Clin Oncol* 2003;21:2529-36.
41. Mehta MP, Shapiro WR, Phan SC, et al. Motexafin gadolinium combined with prompt whole brain radiotherapy prolongs time to neurologic progression in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases: results of a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1069-76.
42. Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, et al. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2004;22:157-65.
43. Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD003869.
44. Butler JM, Jr., Case LD, Atkins J, et al. A phase III, double-blind, placebo-controlled prospective randomized clinical trial of d-threo-methylphenidate HCl in brain tumor patients receiving radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1496-501.
45. Scott C, Suh J, Stea B, Nabid A, Hackman J. Improved survival, quality of life, and quality-adjusted survival in breast cancer patients treated with efaproxiral (Efaproxyn) plus whole-brain radiation therapy for brain metastases. *American journal of clinical oncology* 2007;30:580-7.
46. Hempen C, Weiss E, Hess CF. Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors: do the benefits outweigh the side-effects? *Support Care Cancer* 2002;10:322-8.
47. Kirste S, Treier M, Wehrle SJ, et al. Boswellia serrata acts on cerebral edema in patients irradiated for brain tumors: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Cancer* 2011;117:3788-95.
48. Gondi V, Tome WA, Mehta MP. Why avoid the hippocampus? A comprehensive review. *Radiother Oncol* 2010;97:370-6.
49. Ghia A, Tome WA, Thomas S, et al. Distribution of brain metastases in relation to the hippocampus: implications for neurocognitive functional preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:971-7.
50. Fike JR, Rosi S, Limoli CL. Neural precursor cells and central nervous system radiation sensitivity. *Semin Radiat Oncol* 2009;19:122-32.

51. Greene-Schloesser D, Moore E, Robbins ME. Molecular Pathways : Radiation-induced cognitive impairment. Clin Cancer Res 2013.
52. Monje M. Cranial radiation therapy and damage to hippocampal neurogenesis. Dev Disabil Res Rev 2008;14:238-42.
53. Levin VA, Bidaut L, Hou P, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79:1487-95.
54. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vliet JJ, van Putten WL. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. Neurology 1994;44:675-80.
55. Wolfson AH, Snodgrass SM, Schwade JG, et al. The role of steroids in the management of metastatic carcinoma to the brain. A pilot prospective trial. American journal of clinical oncology 1994;17:234-8.
56. Lynam LM, Lyons MK, Dratzkowski JF, et al. Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: a retrospective review. Clin Neurol Neurosurg 2007;109:634-8.
57. Lim DA, Tarapore P, Chang E, et al. Safety and feasibility of switching from phenytoin to levetiracetam monotherapy for glioma-related seizure control following craniotomy: a randomized phase II pilot study. J Neurooncol 2009;93:349-54.
58. Nieder C, Ataman F, Price RE, Ang KK. [Biological prevention and/or therapy possibility of radiation myelopathy. A discussion of recent perspectives]. Strahlenther Onkol 1999;175:437-43.
59. Gonzalez J, Kumar AJ, Conrad CA, Levin VA. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:323-6.
60. Torcuator R, Zuniga R, Mohan YS, et al. Initial experience with bevacizumab treatment for biopsy confirmed cerebral radiation necrosis. J Neurooncol 2009;94:63-8.
61. Matuschek C, Bolke E, Nawatny J, et al. Bevacizumab as a treatment option for radiation-induced cerebral necrosis. Strahlenther Onkol 2011;187:135-9.
62. Nieder C, Andratschke N, Astner ST. Experimental concepts for toxicity prevention and tissue restoration after central nervous system irradiation. Radiat Oncol 2007;2:23.
63. Feldmeier JJ, Hampson 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 2002;29:4-30.

3 Kardiotoxizität

Ulrike Höller, Jürgen Heide, Mattias Roser

Alle Schichten des Herzens können durch ionisierende Strahlung geschädigt werden. Akut können Herzrhythmusstörungen auftreten, die in der Regel reversibel sind. Als Spätreaktionen werden akut einsetzende Perikarditis, konstriktive Perikarditis, Kardiomyopathie mit diastolischer Dysfunktion oder Minderung der linksventrikulären Auswurfraction, Überleitungsstörungen, koronare Herzgefäßerkrankung und Herzklappeninsuffizienz oder -stenosen beobachtet^{1,2,3,4,5,6,7}. Diese haben zum Teil eine lange Latenzzeit von 10 -20 Jahren. ,

3.1 Prophylaxe

	Empfehlung
Statement	Eine spezifische Prophylaxe radiogener cardialer Schädigungen ist nicht bekannt.
Level of Evidence 4	Literatur ^{1,5,8,9,10,11,12,13,7,14,15,16,17}

3.1.1 Hintergrund

Insbesondere bei jungen Patienten, die aufgrund einer radiogenen Herzbelastung ein Risiko kardialer Späteffekte aufweisen, ist die Vermeidung und ggf. Therapie weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Übergewicht oder arterieller Hypertonie wichtig (Empfehlung A)^{1,14}. Die simultane Gabe von Anthrazyklinen steigert die Therapietoxizität erheblich und soll vermieden werden (Level III, Empfehlung A)^{13,16}. Trastuzumab erhöht das Risiko cardialer Dysfunktion, eine Interaktion mit Strahlentherapie ist bisher nicht nachgewiesen^{8,9}. Da Langzeitbeobachtungen fehlen und Trastuzumab selbst cardiotoxisch wirken kann, ist Vorsicht insbesondere bei simultaner Anwendung geboten. Das durchstrahlte Herzvolumen sollte soweit als möglich reduziert werden.

Das ANP (atrialess natriuretisches Peptid) im Plasma ist ein Frühindikator der cardialen Myopathie. Sein Wert als Indikator der radiogenen Myopathie ist ungeklärt^{12,15}.

3.2 Therapie

	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Therapie radiogener kardiologischer Symptome soll entsprechend kardiologischer Expertise und AWMF-Leitlinien zur chronischen Herzinsuffizienz und chronischen KHK durchgeführt.
Level of Evidence 4	Literatur ^{1,18,19} http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-006I_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2013-11.pdf http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-004k_S3_KHK_2013-09.pdf

3.2.1 Hintergrund

Eine spezifische Therapie der strahleninduzierten Herzerkrankungen, Kardiomyopathie, Koronarstenosen oder Perikarditis ist nicht bekannt. Bei rezidivierendem Perikarderguss oder konstriktiver Perikarditis ist die Perikardfensterung oder -ektomie indiziert. Koronargefäßstenosen sind häufig proximal oder ostiennah lokalisiert. Als therapeutische Maßnahmen kommen PTCA (perkutane transluminale coronare Angioplastie) oder Bypass-Chirurgie in Betracht.

3.3 Umgang mit Schrittmacher und implantierbarem Defibrillator

3.3.1 Schrittmacher

	1 Empfehlung
A	Schrittmacher(SM) können bereits bei einer Dosis $\leq 2\text{Gy}$ in ihrer Funktion gestört werden. Die Störung ist ein seltener, stochastischer Effekt, kann aber gravierende Folgen für den Patienten haben. Daher werden Vorsichtsmaßnahmen wie unten aufgeführt empfohlen.
Level of Evidence 4	Die unten aufgeführte Empfehlung der AAPM (systematischer review), aktualisiert durch die vorliegenden klinischen Fallberichte. ^{20-21, 20,22,23,24,25,26,27,28,29,30}

Empfehlung

Eine enge Kooperation bereits vor Therapiebeginn mit dem betreuenden Kardiologen ist zwingend erforderlich (Evidenzgrad IV Empfehlung A). Der Patient / die Patientin soll über das Risiko einer PM-Schädigung aufgeklärt werden.

- Vor Therapiebeginn soll die Funktionstüchtigkeit des Schrittmachers geprüft und der Grad der Gefährdung des Patienten bei einem eventuellen Ausfall geklärt werden. In Abhängigkeit davon wird die Frequenz der Kontrolluntersuchungen während und nach Therapie festgelegt.
- Die Patienten sollen über die Möglichkeit des PM-Ausfalls und Warnsymptome aufgeklärt werden: Herzasen, -stolpern, Atemnot, Schwindel, Synkope („kurze Ohnmacht“)
- Der Schrittmacher (Aggregat) soll nicht im Bestrahlungsfeld liegen.
- Die maximale Dosis sollte 2 Gy nicht überschreiten. Eine rechnergestützte RT-Planung sollte erfolgen und der PM als Risikoorgan definiert werden. Falls möglich, sollte während der ersten Fraktion die Dosis über dem Aggregat in vivo gemessen werden.
- Bei geringer Gefährdung durch Ausfall und Dosen ≤ 2 Gy genügt es, den Patienten aufzufordern, jegliche kardiale Symptomatik sofort mitzuteilen. Während der Bestrahlungsserie sollte ein intensiviertes Abfrageprotokoll vereinbart werden, z.B. einmal wöchentlich.
- Bei Schrittmacherabhängigkeit des Patienten und Dosis ≤ 2 Gy soll vor jeder Bestrahlung der PM in den asynchronen Modus programmiert werden, alternativ ist die Magnetauflage während der Bestrahlung möglich. Es sollen ein Überwachungs-EKG während der täglichen Therapie sowie eine Funktionskontrolle einmal wöchentlich erfolgen. Der Patient soll nach jeder Fraktion zu Warnsymptomen befragt werden.
- Falls die Dosis nicht auf 2 Gy begrenzt werden kann, muss mit dem Kardiologen eine Strategie abhängig von der Gefährdung des Patienten durch PM-Ausfall vereinbart werden: entsprechende Programmierung vor und nach jeder Bestrahlung (asynchroner Modus, d.h. starre Frequenz ohne Berücksichtigung der Herzeigenfrequenz), Monitoring während der RT in Reanimationsbereitschaft (Aggregatwechsel kann bei Ausfall notwendig werden), eine Verlagerung des PM vor RT, im Ausnahmefall Bestrahlung mit passagerem externem Schrittmacher.
- Bei Schrittmacherabhängigkeit des Patienten und Dosis >2 Gy soll ein Monitoring während jeder Therapie erfolgen (EKG oder/und Puls-Oxymetrie). Eine Reanimation soll möglich sein. Eine Funktionskontrolle soll einmal wöchentlich erfolgen.

3.3.1.1 Hintergrund

Schrittmacher (PM) detektieren die elektrische Aktivität der Herzkammer und werden bei ausreichender intrinsischer Herzfrequenz inhibiert. Wenn die Herzfrequenz unter einen variabel programmierten Wert absinkt, gibt der PM mit dieser Grenzfrequenz Impulse ab.

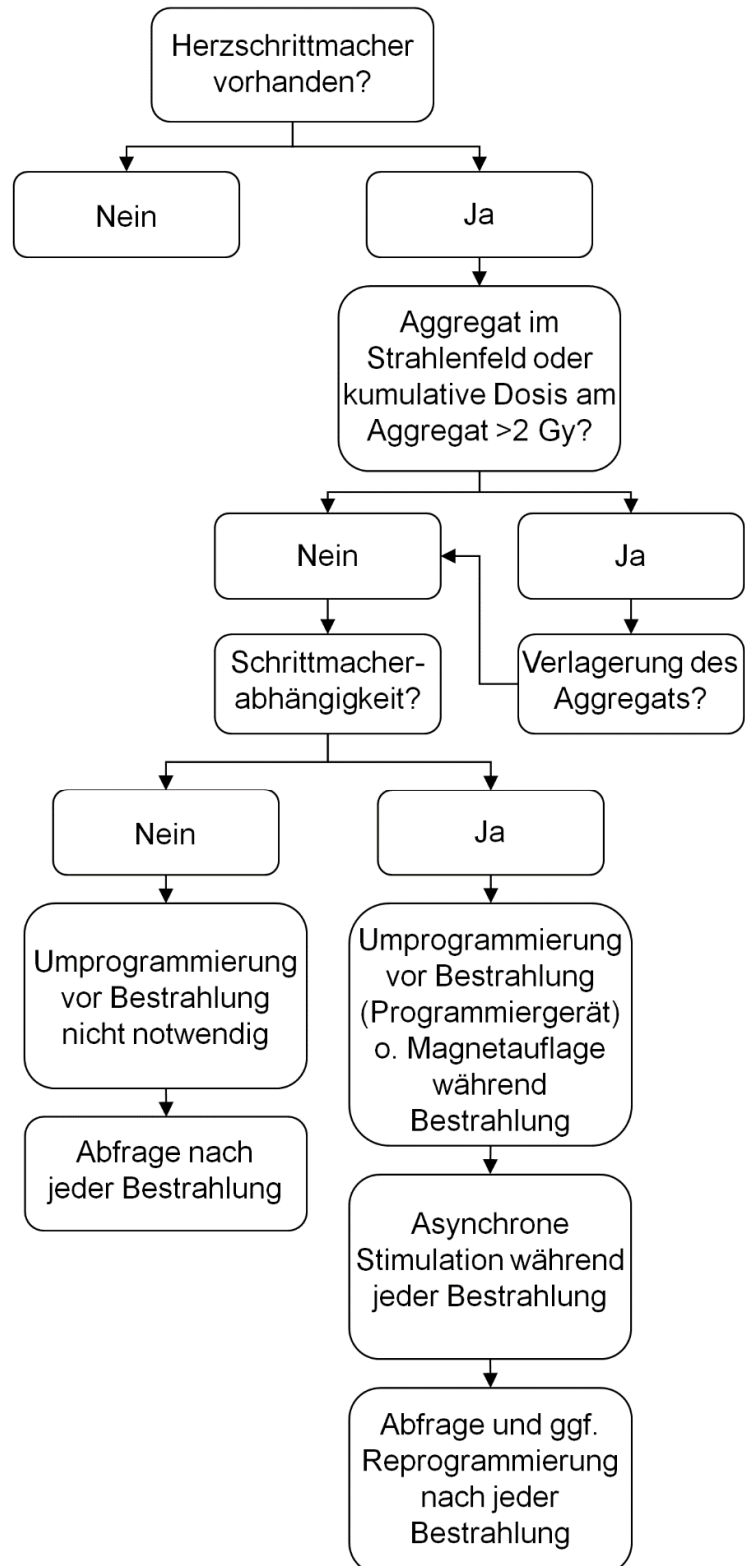
Externe elektromagnetische Felder (EMF) können fälschlicherweise als myocardiales Potential wahrgenommen werden und den PM inhibieren. Weitere Fehlfunktionen sind eine starre Pacing-Rate (Magnetfrequenz), unkontrolliertes Auslösen von Impulsen oder Programm-Reset des PM. Diese Fehlfunktionen sind reversibel bei Ausschalten des EMF und werden vom Patienten meist als Pause oder Herzstolpern beim Einschalten/Ausschalten des Beschleunigers wahrgenommen. Elektromagnetische Interferenzen sind bei modernen Beschleunigern selten, können jedoch durch IMRT, VMAT oder Gating häufiger als bei konventionellen Techniken auftreten^{20,22,23}.

Ionisierende Strahlen lösen im PM-Aggregat kumulative, oft irreversible Schäden aus, z.B. veränderte Sensitivität, erhöhte/reduzierte Pulsbreite und -frequenz oder kompletter Verlust der PM-Funktion. Moderne PM und ICDs haben eine Silikondioxid-Isolation (complementary metal oxide semiconductor CMOS), die durch RT geschädigt

wird (die Erhöhung der RT-Sensitivität gegenüber älteren Modellen ist kontrovers) ^{20,21,24}. Aberrante Ströme können auftreten, die stochastisch vorkommen und zu unvorhersagbaren Fehlfunktionen des PM und des ICD führen können. Es liegen in vitro-Untersuchungen der Strahlenempfindlichkeit von PM vor, sowohl an unbenutzten ²⁴ als auch an gebrauchten Aggregaten ^{25,26}, die entweder den klinisch relevanten Dosisbereich untersuchten ²⁵ oder/und die Schwellendosis einer gravierenden Schädigung ^{24,25} untersuchten. In vivo-Untersuchungen liegen als eine prospektive Beobachtungsstudie mit 33 Patienten ²⁷ und prospektiv beobachtete oder retrospektive Fallstudien vor (siehe Evidenztafel).

Die Art und der Zeitpunkt der Fehlfunktion sowie die Toleranzdosis des jeweiligen Fabrikats können nicht vorhergesagt werden, weder in vitro ^{20,25,31} noch in vivo ^{28,29}. Auch bei geringen Strahlendosen und ohne messbare Parameteränderung wird die Funktionsdauer des Schrittmachers verkürzt. Die Herstellerangaben reichen von „keine sichere Toleranzdosis“ über 5 Gy Dmax bis zu „20-30 Gy akzeptabel“ ³⁰.

Flussdiagramm zu Vorsichtsmaßnahmen für Patienten mit Schrittmachern³²



3.3.2 Implantierbare Defibrillatoren

	1 Empfehlung
A	In Hinblick auf die ernsten Folgen einer möglichen Fehlfunktion eines ICD soll folgendes Vorgehen eingehalten werden: - Klärung, ob Patient von ICD-Ausfall vital bedroht - ICD aus dem Feld ausschließen, Reduktion der Dosis auf Streustrahlung, Berechnung der Dosis im ICD - Bestrahlung mit maximal 6 MV-Photonen - Falls möglich in vivo-Messung der Dosis über dem ICD bei erster RT - Deaktivierung mit einem Magneten während der RT - Überwachen der Vitalfunktionen, Pulsoxymetrie oder EKG-Monitoring während jeder Fraktion in Reanimationsbereitschaft - Kontrolle des ICD nach jeder Bestrahlung - Kontrolle des ICD Wochen nach RT
Level of Evidence 4	Literatur ^{20,21,26,27,31,33,34,35,36,37,38,39,40}

3.3.2.1 Hintergrund

Implantierbare Defibrillatoren (ICD) werden bei symptomatischer ventrikulärer Tachycardie und zur Prävention des plötzlichen Herztodes durch Kammerflimmern implantiert. Sie haben PM-Funktion, antitachycardes Pacing und Schockfunktion bei Kammerflimmern. Die beiden letzteren Funktionen können durch einen Magneten über dem ICD vorübergehend inaktiviert werden.

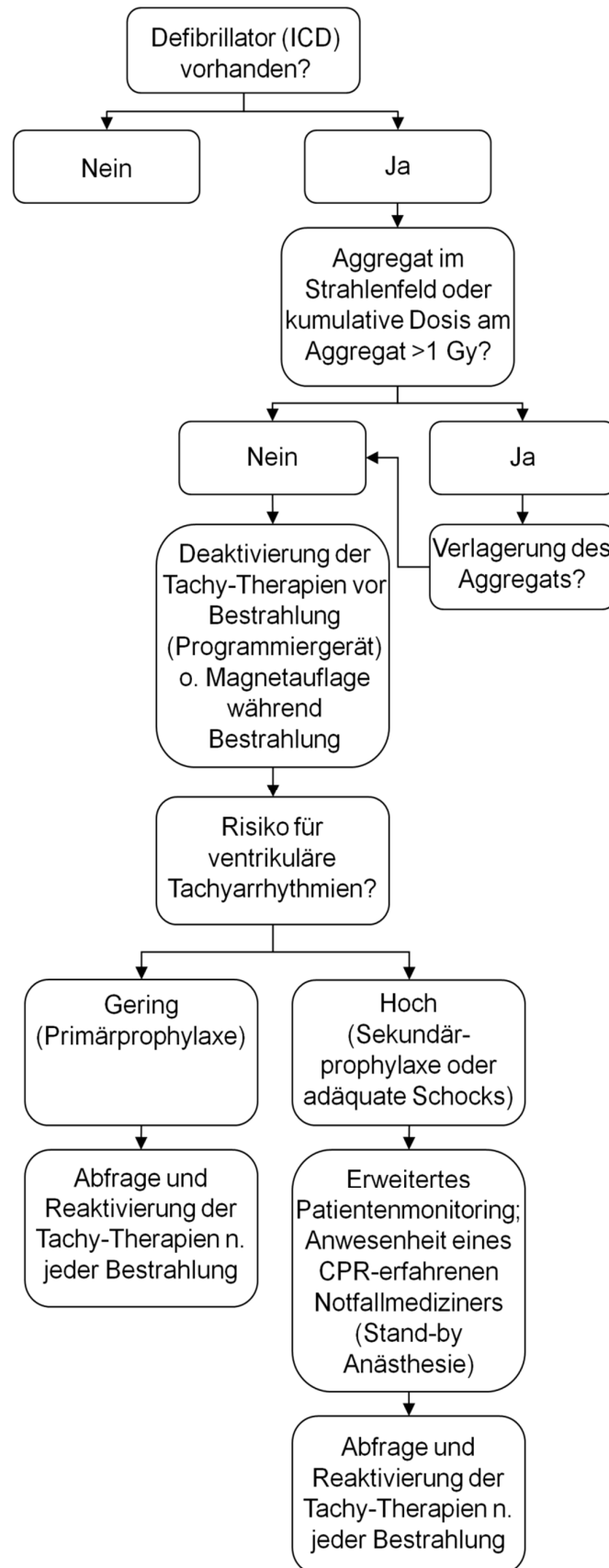
ICDs können in ihrer Funktion durch die Strahlentherapie gestört werden. Direkte Strahlenwirkung kann elektrische Komponenten schädigen ²⁶. Die Hersteller- Angaben reichen von „keine sichere Dosis“ bis zu 1-5 Gy. Streustrahlung oder elektromagnetische Interferenzen können Verlust der Pacer-Funktion, Störung der Deaktivierung der Schockfunktion oder inadäquate Schocks sowie Deprogrammierung und reset oder fall back des ICD, Verlust der Diagnostik-Funktionen (mangelnde Sensitivität für die Herzsignale) oder eingeschränkte Programmierbarkeit verursachen. Es liegen in vitro-Untersuchungen der Strahlenempfindlichkeit von neuen ICDs vor ^{31,33}, die entweder den klinisch relevanten Dosisbereich ³³ oder/und die Schwellendosis einer gravierenden Schädigung ³¹ untersuchten. In vivo-Untersuchungen liegen als zwei prospektive Beobachtungsstudien mit 33 Patienten ³⁴ bzw. 8 Patienten ²⁷ und Fallstudien vor (siehe Evidenztabelle).

In vitro wurden Schäden im Silikondioxid-Mantel (complementary metal oxide semiconductor CMOS) durch Streustrahlung nachgewiesen ^{20,21,31}. In vivo wurden ein Reprogrammieren, Rückgriff auf fixe Standardeinstellung und antitachycarde Stimulation trotz fehlender Tachycardie beobachtet (siehe Evidenztabelle). Da bei

einigen ICDs bei Explantation keine Fehlfunktionen nachweisbar waren, wurden Interferenzen mit dem random accessory memory (RAM) als mögliche Ursache der Fehlfunktionen angenommen ³⁵. In dem größten prospektiv beobachteten Kollektiv trat nur ein Ereignis auf, bei dem einzigen Patienten, der mit höher energetischen Photonen (15 MV) behandelt wurde ³⁴. Vermutlich wurde die Fehlfunktion durch Neutronen ausgelöst.

Nur wenige der beobachteten Fehlfunktionen führten zu einem bedrohlichen Ereignis, jedoch hat jede Fehlfunktion das Potential, ein vital bedrohliches Ereignis auszulösen. ³⁵⁻³⁸. ICD-Träger haben immer eine strukturelle Herzerkrankung, so dass Fehlfunktionen für diese Patienten besonders bedrohlich sind. Wie die Fallberichte zeigen, kann die Störung zu einem beliebigen Zeitpunkt während der gesamten Behandlungsserie auftreten (Ein ICD-Ausfall wurde bereits bei <0,1 Gy am ICD beobachtet (stochastischer Effekt)) und ist dosisunabhängig (Level IV) ^{31,35,36,39}. Daher sind Vorsichtsmaßnahmen obligat. Die Empfehlungen reichen von „Diskussion mit dem Kardiologen“ bis hin zu EKG-Monitoring in Reanimationsbereitschaft bei jeder Fraktion ^{30,40}.

Flussdiagramm zu Vorsichtsmaßnahmen für Patienten mit ICD ³²



Literatur

1. Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz C, Fajardo LF, Coen V, Constine LS. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:346-56.
2. Andratschke N, Maurer J, Molls M, Trott KR. Late radiation-induced heart disease after radiotherapy. Clinical importance, radiobiological mechanisms and strategies of prevention. *Radiother Oncol* 2011;100:160-6.
3. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:656-65.
4. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v277-82.
5. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:3139-48.
6. Schmitz KH, Prosnitz RG, Schwartz AL, Carver JR. Prospective surveillance and management of cardiac toxicity and health in breast cancer survivors. *Cancer* 2012;118:2270-6.
7. Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM, Constine LS. Radiation injury to the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1205-11.
8. Causa L, Kirova YM, Gault N, et al. The acute skin and heart toxicity of a concurrent association of trastuzumab and locoregional breast radiotherapy including internal mammary chain: a single-institution study. *Eur J Cancer* 2011;47:65-73.
9. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005;23:7811-9.
10. Levitt. Cardiac morbidity and mortality following radiotherapy. Berlin: Springer; 1995.
11. Mantini G, Smaniotto D, Balducci M, et al. Radiation-induced cardiovascular disease: impact of dose and volume. *Rays* 2005;30:157-68.
12. Perik PJ, De Vries EG, Boomsma F, et al. Use of natriuretic peptides for detecting cardiac dysfunction in long-term disease-free breast cancer survivors. *Anticancer Res* 2005;25:3651-7.
13. Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R, et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998;16:3493-501.
14. van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:467-75.
15. Wondergem J, Strootman EG, Frolich M, Leer JW, Noordijk EM. Circulating atrial natriuretic peptide plasma levels as a marker for cardiac damage after radiotherapy. *Radiother Oncol* 2001;58:295-301.
16. Zambetti M, Moliterni A, Materazzo C, et al. Long-term cardiac sequelae in operable breast cancer patients given adjuvant chemotherapy with or without doxorubicin and breast irradiation. *J Clin Oncol* 2001;19:37-43.
17. Sardaro A, Petruzzelli MF, D'Errico MP, Grimaldi L, Pili G, Portaluri M. Radiation-induced cardiac damage in early left breast cancer patients: risk factors, biological mechanisms, radiobiology, and dosimetric constraints. *Radiother Oncol* 2012;103:133-42.
18. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, Mariscal CS, Schnittger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:743-9.
19. Veeragandham RS, Goldin MD. Surgical management of radiation-induced heart disease. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1014-9.
20. Last A. Radiotherapy in patients with cardiac pacemakers. *Br J Radiol* 1998;71:4-10.
21. Sundar S, Symonds RP, Deehan C. Radiotherapy to patients with artificial cardiac pacemakers. *Cancer Treat Rev* 2005;31:474-86.
22. Marbach JR, Sontag MR, Van Dyk J, Wolbarst AB. Management of radiation oncology patients with implanted cardiac pacemakers: report of AAPM Task Group No. 34. American Association of Physicists in Medicine. *Med Phys* 1994;21:85-90.

23. Riley B, Garcia J, Guerrero T. The utilization of a 3-dimensional noncoplanar treatment plan to avoid pacemaker complications. *Med Dosim* 2004;29:92-6.
24. Hurkmans CW, Scheepers E, Springorum BG, Uiterwaal H. Influence of radiotherapy on the latest generation of pacemakers. *Radiother Oncol* 2005;76:93-8.
25. Mouton J, Haug R, Bridier A, Dodinot B, Eschwege F. Influence of high-energy photon beam irradiation on pacemaker operation. *Phys Med Biol* 2002;47:2879-93.
26. Souliman SK, Christie J. Pacemaker failure induced by radiotherapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:270-3.
27. Ferrara T, Baiotto B, Malinverni G, et al. Irradiation of pacemakers and cardio-defibrillators in patients submitted to radiotherapy: a clinical experience. *Tumori* 2010;96:76-83.
28. Zweng A, Schuster R, Hawlicek R, Weber HS. Life-threatening pacemaker dysfunction associated with therapeutic radiation: a case report. *Angiology* 2009;60:509-12.
29. Dasgupta T, Barani IJ, Roach M, 3rd. Successful radiation treatment of anaplastic thyroid carcinoma metastatic to the right cardiac atrium and ventricle in a pacemaker-dependent patient. *Radiat Oncol* 2011;6:16.
30. Solan AN, Solan MJ, Bednarz G, Goodkin MB. Treatment of patients with cardiac pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:897-904.
31. Hurkmans CW, Scheepers E, Springorum BG, Uiterwaal H. Influence of radiotherapy on the latest generation of implantable cardioverter-defibrillators. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:282-9.
32. Dorenkamp M, Stromberger C, von Heymann C, Haverkamp W, Wust P, Roser M. [Radiation therapy in patients with cardiac pacemakers or implantable cardioverter defibrillators : Interdisciplinary safety recommendations.]. *Strahlenther Onkol* 2012.
33. Kapa S, Fong L, Blackwell CR, Herman MG, Schomberg PJ, Hayes DL. Effects of scatter radiation on ICD and CRT function. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:727-32.
34. Gelblum DY, Amols H. Implanted cardiac defibrillator care in radiation oncology patient population. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1525-31.
35. Nemec J. Runaway implantable defibrillator--a rare complication of radiation therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:716-8.
36. Hoecht S, Rosenthal P, Sancar D, Behrens S, Hinkelbein W, Hoeller U. Implantable cardiac defibrillators may be damaged by radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:2212-3.
37. John J, Kaye GC. Shock coil failure secondary to external irradiation in a patient with implantable cardioverter defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:690-1.
38. Thomas D, Becker R, Katus HA, Schoels W, Karle CA. Radiation therapy-induced electrical reset of an implantable cardioverter defibrillator device located outside the irradiation field. *J Electrocardiol* 2004;37:73-4.
39. Lau DH, Wilson L, Stiles MK, et al. Defibrillator reset by radiotherapy. *Int J Cardiol* 2008;130:e37-8.
40. Langer M, Orlandi E, Carrara M, Previtali P, Haeusler EA. Management of patients with implantable cardioverter defibrillator needing radiation therapy for cancer. *Br J Anaesth* 2012;108:881-

4

Lunge

Ulrike Höller, Oliver Schneider

Klinisch manifestiert sich die Strahlenreaktion der Lunge subakut als Pneumonitis und/oder in der Spätreaktion als Lungenfibrose. Der Zusammenhang von Pneumonitis und Fibrose ist nicht sicher geklärt ¹⁻³. Die Symptomatik der Pneumonitis reicht von geringem Reizhusten und Belastungsdyspnoe bis Fieber, pleuritischen Schmerz und selten bis zum „acute respiratory distress syndrome“ ^{1,2}.

Die Lungenfibrose führt abhängig vom betroffenen Lungenvolumen zu Dyspnoe, pulmonaler Hypertonie und evtl. Cor pulmonale. Bronchialstenosen können nach hohen Gesamtdosen > 74 Gy ⁴ mit einer Latenzzeit von Monaten bis Jahren auftreten ⁵⁻⁷ bzw. bei hohen Einzeldosen von 20-22 Gy ⁸.

Von der klassischen Pneumonitis sind die seltene Pneumonitis vom Hypersensitivitätstyp oder strahleninduzierte Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie (BOOP) ⁹ zu differenzieren ¹⁰⁻²⁰. Letztere tritt meist bei Patientinnen mit Mamma-Carcinom mehrere Monate nach Strahlentherapie auf und ist durch wandernde Infiltrate in- und außerhalb des Strahlenfeldes ipsi- und kontralateral gekennzeichnet. Sie ist mit Steroidtherapie reversibel und bleibt ohne Langzeitfolgen ²¹, ohne dass der Nutzen der Steroidtherapie wirklich belegt ist ²².

Im Sinne eines Recall-Phänomens kann eine Pneumonitis auch lange nach Bestrahlung nach Chemo- oder Immunotherapie z.B. mit Taxanen oder Gemcitabin oder Erlotinib auftreten ^{9,23-28}.

4.1 Prophylaxe der radiogenen Pneumonitis und Fibrose

	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Amifostin kann die Inzidenz der akuten Pneumonitis nach Radiochemotherapie, jedoch nicht die Pneumonitis oder Fibrose ≥ 3 Monate nach Radiochemotherapie reduzieren. Ein tumorprotektiver Effekt kann weitgehend ausgeschlossen werden ^{29,30} . Die Gabe wird vor allem aufgrund der typischen Nebenwirkungen nur eingeschränkt empfohlen. Ein protektiver Effekt von Captopril ist nicht ausreichend beurteilbar. Es sollte nicht angewandt werden.
Level of Evidence 2	Amifostin ^{29,31-36}
Empfehlungsgrad 0	Das inhalative Steroid Beclomethason kann im Vergleich zu oralem Steroid (Prednisolon) die radiologischen Zeichen der Pneumonitis reduzieren. Ein protektiver Effekt von inhalativem Beclomethason ist nicht ausreichend beurteilbar. Aus methodischen Gründen kann keine Empfehlung gegeben werden.
Level of Evidence 2	Beclomethason ³⁷ Pentoxifyllin ³⁸ Captopril ^{39,40}

4.1.1 Hintergrund

Risikofaktoren

Das Risiko einer symptomatischen Pneumonitis steigt mit Dosis und bestrahltem Lungenvolumen an. Patientenspezifische Faktoren (Alter des Patienten/der Patientin, eingeschränkte Lungenfunktion vor Therapiebeginn mit $FEV1 \leq 60\%$ Ist/Soll, niedriger pO_2) sind zu berücksichtigen^{7,25,41-46}.

Nikotinkarenz wird empfohlen, obwohl Nikotin einen protektiven Effekt für die entzündliche Komponente der Pneumonitis hat, weil eine Verbesserung der Lungenfunktion erwartet werden kann⁴⁷⁻⁵¹.

Eine zusätzliche Chemotherapie, vor allem mit Docetaxel und Gemcitabine^{9,25,26,27,52}, kann das Risiko einer Pneumonitis oder einer Lungenfunktionsverschlechterung erhöhen (in einigen Untersuchungen bis zu dem Faktor 2) (LoE 3)^{9,16,45,48,53-60}. Tamoxifen kann das Fibrosierisiko erhöhen (LoE 3)^{2,55,61-65}. Interaktionen mit neuen Substanzen (siehe dort) sind möglich⁶⁶. Bevacizumab sollte nicht simultan gegeben werden⁶⁷ (LoE 2). Die simultane Gabe von Interferon erhöht die Lungentoxizität⁶⁸.

Der Verlust der Lungenfunktion kann bei lungengesunden Patienten mit der mean lung dose abgeschätzt werden (1 Gy MLD entspricht einem Verlust von ca. 1% FEV1 oder DLCO), ist aber bei Patienten mit Bronchialcarcinom und pulmonaler Komorbidität schwer vorherzusagen^{41,69-74}. Die Lungenfunktion kann 18-24 Monate nach Therapieende noch weiter absinken^{41,75,76}.

4.1.2 Medikamentöse Prophylaxe

Amifostin

Amifostin wirkt als Radikalfänger. Es senkt die Rate der klinisch apparenten Pneumonitis bei simultaner Radio(chemo)therapie von Lungencarcinomen. Die Aussagekraft der sechs verfügbaren Studien ist begrenzt: Pneumonitis oder Lungentoxizität war in drei von sechs Studien Endpunkt. In keiner dieser Studien waren Zeitpunkt und Art der Evaluation prädefiniert, kompetitive Risikofaktoren (RT-Dosis, Volumen) berücksichtigt oder Placebokontrollen durchgeführt³¹⁻³⁴. In der größten Studie mit identischer Radiochemotherapie in beiden Armen wurde lediglich „late lung toxicity“ statistisch ausgewertet³⁶. In keiner Studie wurde die Rate klinisch oder radiologisch erkennbarer subakuter oder später Lungentoxizität durch Amifostin reduziert. Pneumonitis / Lungentoxizität wurde in der Practice Guideline zu Chemo- und Radioprotektoren der American Society of Clinical Oncology⁷⁷ nicht berücksichtigt. Amifostin kann unerwünschte Wirkungen wie Nausea und Hypotension bis hin zu Myokardinfarkt und einen tumorprotektiven Effekt haben. Die einzige Studie, die einen Unterschied von 50% in der mittleren Überlebenszeit bei Radiochemotherapie von Lungencarcinomen als Endpunkte untersuchte, wurde abgebrochen³⁶. Die Analyse der sieben Amifostinstudien von Lungencarcinompatienten mit Radio- oder Radiochemotherapie ergab keinen Anhalt für eine Tumorstabilisierung, gemessen am radiomorphologischen Ansprechen des Tumors³⁵. Ein tumorprotektiver Effekt kann weitgehend ausgeschlossen werden^{29,30}.

Steroide

In einer kleinen prospektiven kontrollierten Studie war die Inhalationstherapie mit Beclomethason der systemischen Dexamethason-Therapie als präventive Therapie überlegen³⁷. Ein Placebo-Kontrollarm fehlt.

Pentoxifyllin

Pentoxifyllin ist ein Xanthinderivat, das die Thrombozytenaggregation hemmt, Gefäße dilatiert und die Entzündungsreaktion durch Inhibition des tumor necrosis factor α und des Interleukins vermindert⁷⁸⁻⁸¹. In einer kleinen Placebo-kontrollierten Phase II-Studie reduzierte Pentoxifyllin die klinische Pneumonitis und verringerte den Lungenfunktionsverlust nach 6 Monaten (klinisch, DLCO)⁸². Ähnliche Effekte zeigten sich in zwei weiteren kleinen Studien^{83,84}. Die kleinen Patientenzahlen, die heterogenen Kollektive und die verschiedenen Endpunkte erlauben keine Aussage über die Wirksamkeit der Substanz.

Angiotensin Converting Enzym- Inhibitor

Captopril, ein ACE-Inhibitor, wirkt als Radikalfänger und kann die Lungenreaktion modulieren. Nach Ganzkörperbestrahlung zur Konditionierung und Knochenmarktransplantation reduzierte Captopril in einer Placebo-kontrollierten Phase II-Studie signifikant die Rate an Lungenfibrose dauerhaft über Jahre^{39,40}.

Weitere Protektoren gegen die Entzündungsreaktion und/oder Fibrose (Superoxiddismutase, Oxyphenbutazon, Vitamin D) sind klinisch nicht ausreichend untersucht (LoE 4) ^{60,85,86}.

4.2 Therapie der der radiogenen Pneumonitis und Fibrose

	Empfehlung
Empfehlungsgrad B 0 0	Die radiogene Pneumonitis sollte entsprechend dem klinischen Schweregrad symptomatisch mit Steroiden behandelt werden. Die Therapie sollte über mehrere Wochen erfolgen und langsam reduziert werden. Eine prophylaktische Antibiose kann bei erhöhtem Risiko einer bakteriellen Infektion gegeben werden. Im Einzelfall kann die Steroiddosis durch Azathioprin oder Cyclosporin A reduziert werden bzw. diese Substanzen bei Versagen der Steroidtherapie eingesetzt werden.
Statement	Eine Therapie der Fibrose ist nicht bekannt.
Level of Evidence 4	Literatur 57,87-89

4.2.1 Hintergrund

Steroide reduzieren die Symptomatik der Pneumonitis, beeinflussen die Ausbildung der Fibrose wahrscheinlich jedoch nicht^{15,42,89,90}. Die Steroidtherapie sollte ausreichend gegeben und langsam reduziert werden, um eine Exazerbation durch vorzeitigen Entzug zu vermeiden. Im Einzelfall kann die Steroiddosis durch zusätzliche Gabe von Azathioprin oder Cyclosporin A reduziert werden^{57,88}. Eine prophylaktische Antibiose wird von einigen Zentren empfohlen⁸⁷. Sie sollte nur dann erfolgen, wenn ein erhöhtes Risiko der zusätzlichen Infektion besteht, z.B. bei stenosierenden Prozessen. Bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie sollte eine zusätzliche Infektion, z.B. Mykose, ausgeschlossen werden (bronchoalveoläre Lavage).

Mögliches Therapieschema für die Behandlung der Pneumonitis

Behandlungsdauer in Tagen	Therapie mit Prednisolon
1 - 4	60 mg / die
5 - 8	30 mg / die
9 - 14	12 mg / die
➤ 15 (ca. 6 Wochen)	6 mg / die

Literatur

1. Dorr W, Baumann M, Herrmann T. Radiation-induced lung damage: a challenge for radiation biology, experimental and clinical radiotherapy. *Int J Radiat Biol* 2000;76:443-6.
2. Dorr W, Bertmann S, Herrmann T. Radiation induced lung reactions in breast cancer therapy. Modulating factors and consequential effects. *Strahlenther Onkol* 2005;181:567-73.
3. Trott K, Herrmann T, Kasper M. Target cells in radiation pneumopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:463-9.
4. Claude L, Perol D, Ginestet C, et al. A prospective study on radiation pneumonitis following conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer: clinical and dosimetric factors analysis. *Radiother Oncol* 2004;71:175-81.
5. Milano MT, Constine LS, Okunieff P. Normal tissue toxicity after small field hypofractionated stereotactic body radiation. *Radiat Oncol* 2008;3:36.
6. Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y, Nakajima N, Niibe H. Short communication: adverse chronic effects of high-dose irradiation on proximal bronchus in patients treated for bronchogenic carcinoma. *Br J Radiol* 1993;66:477-9.
7. Miller KL, Shafman TD, Marks LB. A practical approach to pulmonary risk assessment in the radiotherapy of lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:298-307.
8. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4833-9.
9. Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:5-24.
10. Anscher M.S., Kong F.-M., Marks L.B., Bentel G.C., R.L. J. Changes in plasma transforming growth factor beta during Radiotherapy and the risk of symptomatic Radiation-induced pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:253-8.
11. Arbetter KR, Prakash UB, Tazelaar HD, Douglas WW. Radiation-induced pneumonitis in the "nonirradiated" lung. *Mayo Clin Proc* 1999;74:27-36.
12. Crestani B, Kambouchner M, Soler P, et al. Migratory bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after unilateral radiation therapy for breast carcinoma. *Eur Respir J* 1995;8:318-21.
13. Guerriero G, Battista C, Montesano M, et al. Unusual complication after radiotherapy for breast cancer bronchiolitis obliterans organizing pneumonia case report and review of the literature. *Tumori* 2005;91:421-3.
14. Karstens JH, Ammon J, Friik W. Ungewöhnliche Formen der Strahlenpneumonitis während der Behandlung von Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen. *Radiologisches Erscheinungsbild und Bedeutung des Kortisonentzugs*. *Med Welt* 1982;33:1425-30.
15. Kwok E, Chan CK. Corticosteroids and azathioprine do not prevent radiation-induced lung injury. *Can Respir J* 1998;5:211-4.
16. Martin C, Romero S, Sanchez-Paya J, Massuti B, Arriero JM, Hernandez L. Bilateral lymphocytic alveolitis: a common reaction after unilateral thoracic irradiation. *Eur Respir J* 1999;13:727-32.
17. Morgan GW, Breit SN. Radiation and the lung: a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:361-9.
18. Nambu A, Araki T, Ozawa K, Kanazawa M, Ohki Z, Miyata K. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after tangential beam irradiation to the breast: discrimination from radiation pneumonitis. *Radiat Med* 2002;20:151-4.
19. Takigawa N, Segawa Y, Saeki T, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome in breast-conserving therapy for early breast cancer: radiation-induced lung toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:751-5.
20. van Laar JM, Holscher HC, van Krieken JH, Stolk J. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after adjuvant radiotherapy for breast carcinoma. *Respir Med* 1997;91:241-4.
21. Prakash UB. Radiation-induced injury in the "nonirradiated" lung. *Eur Respir J* 1999;13:715-7.

22. Ogo E, Komaki R, Abe T, et al. The clinical characteristics and non-steroidal treatment for radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome after breast-conserving therapy. *Radiother Oncol* 2010;97:95-100.
23. Onal C, Abali H, Koc Z, Kara S. Radiation recall pneumonitis caused by erlotinib after palliative definitive radiotherapy. *Onkologie* 2012;35:191-4.
24. Arakawa H, Johkoh T, Sakai F, Kusumoto M, Hataji O, Taguchi O. Exacerbation of radiation fibrosis with erlotinib: another pattern of radiation recall phenomenon. *Jpn J Radiol*;29:587-9.
25. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S70-6.
26. Onishi H, Kuriyama K, Yamaguchi M, et al. Concurrent two-dimensional radiotherapy and weekly docetaxel in the treatment of stage III non-small cell lung cancer: a good local response but no good survival due to radiation pneumonitis. *Lung Cancer* 2003;40:79-84.
27. Movsas B, Raffin TA, Epstein AH, Link CJ, Jr. Pulmonary radiation injury. *Chest* 1997;111:1061-76.
28. Ding X, Ji W, Li J, Zhang X, Wang L. Radiation recall pneumonitis induced by chemotherapy after thoracic radiotherapy for lung cancer. *Radiat Oncol* 2011;6:24.
29. Sasse AD, Clark LG, Sasse EC, Clark OA. Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: results of a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:784-91.
30. Wang JH, Lu XJ, Zhou J, Wang F. A randomized controlled trial of conventional fraction and late course accelerated hyperfraction three-dimensional conformal radiotherapy for esophageal cancer. *Cell Biochem Biophys* 2012;62:107-12.
31. Antonadou D, Coliarakis N, Synodinou M, et al. Randomized phase III trial of radiation treatment +/- amifostine in patients with advanced-stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:915-22.
32. Antonadou D, Petridis A, Synodinou M, et al. Amifostine reduces radiochemotherapy-induced toxicities in patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2003;30:2-9.
33. Antonadou D, Throuvalas N, Petridis 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:402-8.
34. Komaki R, Lee JS, Milas L, et al. Effects of amifostine on acute toxicity from concurrent chemotherapy and radiotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer: report of a randomized comparative trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1369-77.
35. Mell LK, Malik R, Komaki R, et al. Effect of amifostine on response rates in locally advanced non-small-cell lung cancer patients treated on randomized controlled trials: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:111-8.
36. Movsas B, Scott C, Langer C, et al. Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: radiation therapy oncology group trial 98-01. *J Clin Oncol* 2005;23:2145-54.
37. Pagel J, Mohorn M, Kloetzer KH, Fleck M, Wendt T. [The inhalation versus systemic prevention of pneumonitis during thoracic irradiation]. *Strahlenther Onkol* 1998;174:25-9.
38. Ozturk B, Egehan I, Atavci S, Kitapci M. Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: a double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:213-9.
39. Cohen EP, Bedi M, Irving AA, et al. Mitigation of late renal and pulmonary injury after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:292-6.
40. Cohen EP, Irving AA, Drobycki WR, et al. Captopril to mitigate chronic renal failure after hematopoietic stem cell transplantation: a randomized controlled trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1546-51.
41. Borst GR, De Jaeger K, Belderbos JS, Burgers SA, Lebesque JV. Pulmonary function changes after radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with long-term disease-free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:639-44.

42. Inoue A, Kunitoh H, Sekine I, Sumi M, Tokuyue K, Saijo N. Radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study of risk factors and the long-term prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:649-55.
43. Lind PA, Marks LB, Hollis D, et al. Receiver operating characteristic curves to assess predictors of radiation-induced symptomatic lung injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:340-7.
44. Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G, Schipani S, Cattaneo GM. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study. *Radiother Oncol* 2003;67:275-83.
45. Palma DA, Senan S, Tsujino K, et al. Predicting Radiation Pneumonitis After Chemoradiation Therapy for Lung Cancer: An International Individual Patient Data Meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012.
46. Madani I, De Ruyck K, Goeminne H, De Neve W, Thierens H, Van Meerbeeck J. Predicting risk of radiation-induced lung injury. *J Thorac Oncol* 2007;2:864-74.
47. Bjermer L, Franzen L, Littbrand B, Nilsson K, Angstrom T, Henriksson R. Effects of smoking and irradiated volume on inflammatory response in the lung of irradiated breast cancer patients evaluated with bronchoalveolar lavage. *Cancer Res* 1990;50:2027-30.
48. Franzen L, Bjermer L, Henriksson R, Littbrand B, Nilsson K. Does smoking protect against radiation-induced pneumonitis? *Int J Radiat Biol* 1989;56:721-4.
49. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:650-9.
50. Nieder C, Bremnes RM. Effects of smoking cessation on hypoxia and its potential impact on radiation treatment effects in lung cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2008;184:605-9.
51. Johansson S, Bjermer L, Franzen L, Henriksson R. Effects of ongoing smoking on the development of radiation-induced pneumonitis in breast cancer and oesophagus cancer patients. *Radiother Oncol* 1998;49:41-7.
52. Burstein HJ, Bellon JR, Galper S, et al. Prospective evaluation of concurrent paclitaxel and radiation therapy after adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for Stage II or III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:496-504.
53. Chen Y, Williams J, Ding I, et al. Radiation pneumonitis and early circulatory cytokine markers. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:26-33.
54. Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:323-9.
55. Holli K, Pitkanen M, Jarvenpaa R, et al. Early skin and lung reactions in breast cancer patients after radiotherapy: prospective study. *Radiother Oncol* 2002;64:163-9.
56. Martin M, Lefaix J-L, Delanian S. TGF- β 1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:277-90.
57. McCarty M, Lillis P, Vukelja S. Azathioprine as a steroid-sparing agent in radiation pneumonitis. *Chest* 1996;109:1397-400.
58. Rube CE, Uthe D, Schmid KW, et al. Dose-dependent induction of transforming growth factor beta (TGF-beta) in the lung tissue of fibrosis-prone mice after thoracic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1033-42.
59. Rube CE, Wilfert F, Uthe D, et al. Increased expression of pro-inflammatory cytokines as a cause of lung toxicity after combined treatment with gemcitabine and thoracic irradiation. *Radiother Oncol* 2004;72:231-41.
60. Wang LW, Fu XL, Clough R, et al. Can angiotensin-converting enzyme inhibitors protect against symptomatic radiation pneumonitis? *Radiat Res* 2000;153:405-10.
61. Bentzen SM, Skoczylas JZ, Overgaard M, Overgaard J. Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:918-22.
62. Huang EY, Wang CJ, Chen HC, et al. Multivariate analysis of pulmonary fibrosis after electron beam irradiation for postmastectomy chest wall and regional lymphatics: evidence for non-dosimetric factors. *Radiother Oncol* 2000;57:91-6.
63. Koc M. What is the impact of tamoxifen on radiation-induced fibrosis in patients receiving breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:5841; author reply 4-5.

64. Lind PA, Marks LB, Hardenbergh PH, et al. Technical factors associated with radiation pneumonitis after local +/- regional radiation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:137-43.
65. Schmidberger H, Hermann RM, Hess CF, Emons G. Interactions between radiation and endocrine therapy in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2003;10:375-88.
66. Niyazi M, Maihoefer C, Krause M, Rodel C, Budach W, Belka C. Radiotherapy and "new" drugs-new side effects? *Radiat Oncol* 2011;6:177.
67. Lind JS, Senan S, Smit EF. Pulmonary toxicity after bevacizumab and concurrent thoracic radiotherapy observed in a phase I study for inoperable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011;30:e104-8.
68. Bradley JD, Scott CB, Paris KJ, et al. A phase III comparison of radiation therapy with or without recombinant beta-interferon for poor-risk patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (RTOG 93-04). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1173-9.
69. Allen AM, Henning GT, Ten Haken RK, Hayman JA, Martel MK. Do dose-volume metrics predict pulmonary function changes in lung irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:921-9.
70. Fan M, Marks L, Hollis D, et al. Can we predict radiation-induced changes in pulmonary function based on the sum of predicted regional dysfunction? *J Clin Oncol* 2001;19:543-50.
71. Gopal R, Starkschall G, Tucker SL, et al. Effects of radiotherapy and chemotherapy on lung function in patients with non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:114-20.
72. Marks LB, Hollis D, Munley M, et al. The role of lung perfusion imaging in predicting the direction of radiation-induced changes in pulmonary function tests. *Cancer* 2000;88:2135-41.
73. Theuvs JC, Kwa SL, Wagenaar AC, et al. Prediction of overall pulmonary function loss in relation to the 3-D dose distribution for patients with breast cancer and malignant lymphoma. *Radiother Oncol* 1998;49:233-43.
74. Theuvs JC, Muller SH, Seppenwoolde Y, et al. Effect of radiotherapy and chemotherapy on pulmonary function after treatment for breast cancer and lymphoma: A follow-up study. *J Clin Oncol* 1999;17:3091-100.
75. Miller KL, Zhou SM, Barrier RC, Jr., et al. Long-term changes in pulmonary function tests after definitive radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:611-5.
76. Kocak, Borst, Zeng, et al. Prospective assessment of dosimetric/physiologic-based models for predicting radiation pneumonitis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2007;67:178-86.
77. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009;27:127-45.
78. Moulder JE, Cohen EP. Future strategies for mitigation and treatment of chronic radiation-induced normal tissue injury. *Semin Radiat Oncol* 2007;17:141-8.
79. Movsas B, Vikram B, Hauer-Jensen M, et al. Decreasing the adverse effects of cancer therapy: National Cancer Institute guidance for the clinical development of radiation injury mitigators. *Clin Cancer Res* 2011;17:222-8.
80. Graves PR, Siddiqui F, Anscher MS, Movsas B. Radiation pulmonary toxicity: from mechanisms to management. *Semin Radiat Oncol* 2010;20:201-7.
81. Nieder C, Zimmermann FB, Adam M, Molls M. The role of pentoxifylline as a modifier of radiation therapy. *Cancer Treat Rev* 2005;31:448-55.
82. Öztürk B, Egehan I, Atavci S, Kitapci M. Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: A double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:213-9.
83. Kwon HC, Kim SK, Chung WK, et al. Effect of pentoxifylline on radiation response of non-small cell lung cancer: a phase III randomized multicenter trial. *Radiother Oncol* 2000;56:175-9.
84. Misirlioglu CH, Demirkasimoglu T, Kucukplakci B, Sanri E, Altundag K. Pentoxifylline and alpha-tocopherol in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with lung cancer. *Med Oncol* 2007;24:308-11.

85. Molteni A, Moulder J, Cohen E, et al. Control of radiation-induced pneumopathy and lung fibrosis by angiotensin-converting enzyme inhibitors and an angiotensin II type 1 receptor blocker. *Int J Radiat Biol* 2000;76:523-32.
86. Yazici G, Yildiz F, Iskit A, et al. The effect of vitamin D prophylaxis on radiation induced pulmonary damage. *J Radiat Res* 2011;52:616-21.
87. Herrmann T, Knorr A. Strahlenreaktion der Lunge: Pathogenese-Prävention-Therapie. *Strahlenther Onkol* 1995;171:490-8.
88. Muraoka T, Bandoh S, Fujita J, et al. Corticosteroid refractory radiation pneumonitis that remarkably responded to cyclosporin A. *Intern Med* 2002;41:730-3.
89. Sekine I, Sumi M, Ito Y, et al. Retrospective analysis of steroid therapy for radiation-induced lung injury in lung cancer patients. *Radiother Oncol* 2006;80:93-7.
90. Fu XL, Huang H, Bentel G, et al. Predicting the risk of symptomatic radiation-induced lung injury using both the physical and biologic parameters V(30) and transforming growth factor beta. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:899-908.

5

Orale Mukositis

Dorothea Riesenbeck, Maria Steingraber

In der Mundhöhle finden sich viele Gewebe, deren Strahlenreaktion unterschiedlich verläuft und getrennt betrachtet werden sollte. Dennoch gibt es viele Interaktionen. Zur strukturierten Darstellung und Analyse der Literatur müssen die Gewebe getrennt abgehandelt werden; dies soll aber den Aspekt der Interdependenz nicht bagatellisieren.

Bemerkung: zum Thema Mukositis gibt es sehr viele Literaturstellen. Die Vergleichbarkeit und Auswertung der Literatur im Sinne einer Leitlinie zur Prophylaxe und Therapie ist jedoch aufgrund verschiedener Studiendesigns, Fallzahlen, angewandter Protokolle und Endpunkte schwierig. Endpunkt auswertbarer Literatur im Sinne einer Leitlinie zur Mukositis sollte der Zeitpunkt des Auftretens der Mukositis und Grad der Mukositis sein. Ebenso müssen Parameter wie die Lebensqualität, Analgetikaverbrauch, Hospitalisierung u.a. berücksichtigt werden. Diese Studien sind bisher in der Minderzahl.

Es gibt eine S3-Leitlinie zum Umgang mit der Mundhöhle bei der Applikation von Bisphosphonaten und anderen, knochenmodulierenden Substanzen, die sich bei www.awmf.org findet. Weiterhin gibt es eine S3-LL zur postradiotherapeutischen Implantatversorgung (ebenda) und eine interdisziplinäre Stellungnahme zur periradiotherapeutischen Betreuung von Patienten mit Kopf-Hals-Bestrahlung ³.

Orale Mukositis

Akut kommt es an der Schleimhaut durch die Depletion proliferativer Zellen zu einer Hypoplasie mit zunächst Ausdünnung der oberflächlichen Zellschicht, einhergehend mit Vasodilatation, die zu einer Rötung führt. Bei Progress geht diese über in Ulzerationen (Epitheliolysen). Die geschädigte Schleimhaut neigt zur Superinfektion, es kommt zu Schmerzen, verringerter Zufuhr von Flüssigkeit und Nahrung und Verschlechterung des Allgemeinzustandes, bei fehlender Gegensteuerung bis zur Exsiccose. Die Effekte werden durch eine simultane Systemtherapie mit Chemotherapeutika und Antikörpern verstärkt. In diese Leitlinie wurden nur solche Maßnahmen aufgenommen die sich auf die **radiogene Mukositis** beziehen, mit oder ohne simultane Systemtherapie. Die akuten Veränderungen sind überwiegend reversibel. Späte Nebenwirkungen sind gekennzeichnet von Teleangiektasien, Atrophie und Trockenheit der Schleimhaut (abhängig auch vom Ausmaß der Speicheldrüsenschädigung). Die Mundschleimhaut ist ein typisches Gewebe für das Auftreten sogenannter consequential late effects (CLE), d. h. abhängig von der Akutreaktion finden sich auch Spätfolgen im Langzeitverlauf.

5.1 Prophylaxe der akuten Mukositis

	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Ein standardisiertes Programm zur Mundpflege mit Zähneputzen (weiche Zahnbürste), Verwendung von Zahnseide, Mundspülungen ohne aggressive Inhaltsstoffe und regelmäßiger Mundbefeuchtung gehört zur Grundversorgung von Patienten mit Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich. Optimal ist die Durchführung eines interdisziplinären Betreuungsprogramms während und nach der Therapie. Die Zahnsanierung vor der Radiotherapie und die Mitbetreuung durch einen qualifizierten Zahnarzt bzw. Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen während Therapie und Nachsorge sind für alle Patienten zu empfehlen.
Level of Evidence 3	Literatur ^{4,3}

	Empfehlung
Empfehlungsgrad B A	Benzydamin sollte zur Prophylaxe der radiogenen Mukositis eingesetzt werden. Es reduziert bei alleiniger Bestrahlung mit moderater Dosis das Auftreten und den Schweregrad der Mukositis. Antibiotisch oder antimykotisch wirksame Mundspülungen sollen in der Prophylaxe der radiogenen Mukositis nicht eingesetzt werden.
Level of Evidence 2	Literatur ^{4,8}

5.1.1 Hintergrund

Zu den allgemeinen Empfehlungen der „good clinical practice“ kann es keine Evidenz im Sinne randomisierter Studien geben, da man keinem Patienten diese Maßnahmen im Rahmen von Studien vorenthalten würde. Daher gibt es hier einen hohen Empfehlungsgrad und einen Konsens trotz einer geringen Evidenz.

Bezüglich der zahnärztlichen/kieferchirurgischen Maßnahmen insbesondere und auch allgemeinen pflegerischen Maßnahmen (s.u.) vor, während und nach der Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich gibt es eine Stellungnahme der deutschen Fachgesellschaften (DEGRO, DGZMK, DGMKG), die die einzelnen Maßnahmen dieses interdisziplinären periradiotherapeutischen Managements beschreibt ³.

Diese allgemeinen Maßnahmen zur Mundpflege während Strahlentherapie werden in der Leitlinie der MASCC 2007 vom Expertenpanel wie folgt dargestellt:

- Regelmäßige Mundpflege mit Zahnbürste, Zahnseide, milden Spüllösungen („bland rinses“) und Flüssigkeitszufuhr

- eine weiche Zahnbürste verwenden, die regelmäßig ersetzt wird
- ein standardisiertes Protokoll vor Ort unter Einbeziehung der beteiligten Disziplinen (Strahlentherapie, Onkologie, Zahnmedizin und MKG-Chirurgie, HNO-Heilkunde, zur Mundpflege spezialisierte Pflegekraft mit guter Kommunikation, regelmäßiger Untersuchung und Beurteilung der Mundhöhle (auch vor Therapiebeginn), Dokumentation der Mukositis und Erfassung von Schmerz in der Mundhöhle.
- bei beginnenden Schmerzen ist die topische Schmerztherapie angezeigt, bei nicht ausreichender Schmerzbesserung die systemische Schmerzbehandlung

Ergänzend dazu ist zu sagen, dass in Deutschland als Spül- und Trinklösung für die Schleimhautpflege Salbeitee etabliert ist. Kamille wird wegen der stärker austrocknenden Wirkung deutlich seltener angewendet.

5.1.2 Prophylaxe der Mukositis

Antimikrobielle Therapie

Der Einsatz von antimikrobiellen Spüllösungen in der Prophylaxe der Mukositis kann nicht empfohlen werden. In zahlreichen Studien sowohl mit antibiotischen als auch antimykotischen Substanzen konnte zu keinem Zeitpunkt eine Reduktion von Häufigkeit und Schweregrad der radiogenen Mukositis gezeigt werden ⁴.

Benzydamin

Benzydamin-Hydrochlorid ist ein nichtsteroidales Medikament mit lokaler anti-inflammatorischer, analgetischer, betäubender und antimikrobieller Aktivität. Die vorliegenden Studien zum Einsatz bei Bestrahlung zeigen eine Reduktion von Auftreten und Schweregrad der Mukositis unter Benzydamin-Prophylaxe vor allem in Patientenkollektiven mit Radiotherapie allein bis zu einer Gesamtdosis von 50-60 Gy. Andere Studien (höhere Gesamtdosis der Bestrahlung, kombinierte Radiochemotherapie) zeigten nur eine positive Tendenz. Letztere zeigten aber deutliche methodische Schwächen, so dass für diese Patientengruppen der Nutzen der Substanz nicht ausreichend beurteilbar ist. Die Anwendung erfolgt als Mundspülung (in Deutschland als Tantum verde® in alkoholischer Lösung zugelassen) und wurde in den Studien 4-8 mal täglich angewendet (15 ml, 2 min, Verdünnung erlaubt, von Beginn der RT bis 2 Wochen danach). Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind Brennen und Taubheit der Schleimhaut sowie Geschmacksveränderungen ^{2,4]}.

Lasertherapie

Für den Einsatz von Lasertherapie in der Prophylaxe der radiogenen Mukositis finden sich drei Studien mit einer Wirksamkeit in der Prophylaxe der Mukositis, die jedoch sämtlich wesentliche Anforderungen an die Qualität von Studien nicht erfüllen. Eine Empfehlung ist daher nicht möglich, ein positiver Effekt kann postuliert werden. Drei weitere Studien untersuchten den Effekt bei Radiochemotherapie; hier waren die Ergebnisse inkonsistent und die Studien ebenfalls nicht den Anforderungen entsprechend ⁵.

Kryotherapie

Auch für den Einsatz von oraler Kryotherapie im Rahmen der Bestrahlung der Mundhöhle gibt es keine Daten ⁶.

Palifermin

In zwei großen randomisierten Studien zeigte sich eine Reduktion der vom Behandler beurteilten sichtbaren Schleimhautreaktion, diese hat jedoch nicht zu einer Reduktion der anderen, klinisch relevanten Parameter wie Schluckbeschwerden, Opioidbedarf und Therapiepausen geführt (Originaleinschätzung der MASCC-LL). Für den klinischen Alltag kann deshalb die Anwendung nicht empfohlen werden.

Amifostin

Für den Einsatz von Amifostin in der Prophylaxe der radiogenen Mukositis finden sich widersprüchliche Daten. Es finden sich 16 Studien mit einer Tendenz zur Reduktion der Mukositis, zehn Studien ohne einen Vorteil für die Amifostingabe und vier Studien, bei denen eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit nicht möglich war. Somit liegt keine ausreichende Evidenz vor, um den Einsatz zu empfehlen (Nicolatou-Galitis, Sarri et al, 2013, womit sich die neue Leitlinie von der 2007 unterscheidet).

Weitere Substanzen

In der neuen Leitlinie der MASCC findet sich die Stellungnahme, dass für verschiedene Substanzen auf Grund der geringen oder widersprüchlichen Datenlage eine Aussage für oder gegen ihre Anwendung nicht möglich ist. Dies betrifft folgende antiinflammatorisch wirksamen Substanzen (Manuskript, vor Publikation, aber nach Autorenkonsens 3/2013):

- G-CSF
- Diphenhydramin Mundspülung
- Prostaglandin E2 Mundspülung
- Immunglobuline i.m.
- Betamethason- Mundspülung
- Indomethacin Tabletten
- Azelastin Tabletten
- Acetylsalicylsäure-Lösung kombiniert mit Betamethason-Lutschtabletten
- Superoxid-Dismutase i.m.
- Flurbiprophen als intraorales Pflaster
- Placentrex i.m. (ein US-amerikanisches Produkt aus Plazentakonzentrat)

In derselben Publikation erfolgt eine Stellungnahme zu Misoprostol-Mundspülung. In zwei randomisierten Studien bei Radiochemotherapie fand sich insgesamt kein Vorteil für die Misoprostolgabe, so dass die Anwendung nicht empfohlen wird (im Text ohne Angabe von Empfehlungsgrad).

Eine Substanz, die international keine Rolle spielt und daher in der MASCC-Leitlinie nicht genannt wird, ist das wobe-mugos®. Nach einer zunächst randomisierten Studie war die Substanz zunächst mit Wirksamkeitsnachweis publiziert worden; eine aktuellere Analyse der Primärdaten zeigte jedoch, dass es sich hierbei um eine Fehlinterpretation handelte, die Wirksamkeit ist nicht bewiesen ¹.

5.2 Therapie der akuten Mukositis

	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Regelmäßige Untersuchungen der Mundhöhle sowie die Erfassung von Schmerzen, Schluckbeschwerden und Superinfektion sollen durchgeführt werden und ermöglichen die symptomorientierte und antiinfektive Therapie.
Level of Evidence 3	Literatur ⁴

	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Primär sollen topische Schmerzmittel zur Linderung von Schmerzen in der Mundhöhle eingesetzt werden.
Level of Evidence 3	Literatur ⁴

	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Sucralfat soll nicht zur Behandlung der oralen Mukositis unter Strahlentherapie eingesetzt werden.
Level of Evidence 2	Literatur ⁴

5.2.1 Hintergrund

Die Behandlung von Schmerzen durch die orale Mukositis mit sowohl topischen als auch systemischen Schmerzmitteln ist selbstverständlich und folgt den etablierten Regeln. Die intensive Schleimhautpflege soll fortgesetzt werden. Die Symptome und Folgeerscheinungen (neben Schmerzen und Infektion vor allem Unterernährung und Flüssigkeitsmangel) sollen angemessen behandelt werden ³.

5.2.2 Therapie der akuten Mukositis

Sucralfat

Hierbei handelt es sich um ein Schleimhaut-benetzendes Agens, für das ein Schleimhaut-schützender Effekt postuliert wurde. In den vorliegenden Studien findet sich jedoch keine Reduktion der radiogenen Mukositis bei Anwendung von Sucralfat (im randomisierten Vergleich mit einer neutralen Mundspülung), so dass diese nicht empfohlen wird ⁴.

GM-CSF

Zur Anwendung von GM-CSF in Form einer Mundspülung für die Behandlung radiogener oraler Mukositis kann keine Aussage gemacht werden ⁷.

5.2.2.1 Weitere geprüfte Substanzen

In der aktuellen Leitlinie der MASCC wurden alle publizierten Substanzen in Zusammenhang mit oraler Mukositis berücksichtigt und die Publikationen bezüglich ihrer Verwendbarkeit in der Leitlinie beurteilt. Für viele Substanzen ergab sich, dass eine Empfehlung nicht möglich ist. Da diese Aufstellung noch nicht publiziert ist, kann sie hier nicht vollständig zitiert werden. Sicher ist, dass keine weiteren Substanzen mit ausreichender Evidenz empfohlen oder nicht empfohlen werden können, da alle publizierten Interventionen (Medline, bis 12/2010) in die aktuelle Analyse aufgenommen wurden.

Literatur

1. Dorr W, Herrmann T (2007) Efficacy of Wobe-Mugos E for reduction of oral mucositis after radiotherapy : results of a prospective, randomized, placebo-controlled, triple-blind phase III multicenter study. *Strahlenther Onkol*;183:121-7.
2. Epstein JB, Silverman S, Jr., Paggiarino DA, et al (2001) Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer*;92:875-85.
3. Groetz KA (2003) Zahnaerztliche Betreuung von Patienten mit tumortherapeutischer Kopf-Hals-Bestrahlung. *Strahlenther Onkol*;4:275-7.
4. Keefe DM (2007) Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*;109:820-31.
5. Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, et al (2013) Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*;21:333-41.
6. Peterson DE, Ohn K, Bowen J, et al (2013) Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. *Support Care Cancer*;21:327-32.
7. Raber-Durlacher JE, von Bultzingslowen I, Logan RM, et al (2013) Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*;21:343-55.
8. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al (2004) Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*;100:2026-46.

6 Ösophagitis

Frank Zimmermann, Alexandros Papachristofilou

Klinisch manifestiert sich die akute Strahlenreaktion am Ösophagus als entzündliche Reaktion der Schleimhaut (Ösophagitis), häufig mit einer begleitenden Pilzinfektion³⁵. Die Spätreaktion spielt sich hingegen in den tieferen submukösen und muskulären Schichten des Ösophagus ab, wo es zu einer zunehmenden Fibrose der Submucosa, Endothelproliferationen der Gefäße und Narbenbildungen kommt³⁶.

Führende Symptome der akuten Ösophagitis sind schmerzhaftes Schluckbeschwerden (Odynophagie) und das erschwerte oder unmögliche Schlucken (Dysphagie) bei hochgradiger Stenose bzw. Strikturen³⁵. Bei ausgeprägten Veränderungen in der Schleimhaut können aber auch vom Schlucken unabhängig Schmerzen, Spasmen im Bereich der ösophagealen Sphinktermuskulatur und Blutungen auftreten⁵³.

Stenosen des Ösophagus sind bereits ab medianen Dosen von über 34 Gy und bei Dosisspitzen von mehr als 58 Gy beschrieben, wobei die simultane Gabe einer Chemotherapie als Risikofaktor zu berücksichtigen ist^{1,40}. Auch die Kombination aus perkutaner und endoluminaler Strahlentherapie (Brachytherapie) spielt eine Rolle, so dass in Hinblick auf die Toxizität von einer derartigen unmittelbar sequentiellen Durchführung abgeraten werden muss³². Und auch hohe Einzeldosen wie bei hypofraktionierte stereotaktische Strahlenbehandlungen sind äußerst vorsichtig zu wählen¹.

6.1 Prophylaxe der radiogenen Ösophagitis

	Empfehlung
Empfehlungsgrad O Amifostin A Diät	Amifostin kann vor allem die Inzidenz der akuten Dysphagie einer radiogenen Ösophagitis reduzieren, in geringerem Masse auch die Häufigkeit einer schweren Ösophagitis, wobei die Interpretation der Ergebnisse in den Publikationen stark schwankt. Dabei stammt die Mehrzahl der positiven Beschreibungen aus einer Arbeitsgruppe. Metaanalysen stärken den beschriebenen Effekt des Amifostin. Ein tumorprotektiver Effekt kann weitgehend ausgeschlossen werden ^{37,48}. Die Gabe wird vor allem aufgrund der typischen Nebenwirkungen nur eingeschränkt empfohlen (Die Substanz wird bei einem Evidenzlevel C von der ESMO mit einem Grad III empfohlen). Ein protektiver Effekt von Amphotericin B, Indometacin, Naproxen, Sucralfat, Glutamin, Mangan-superoxid, Protonenpumpenhemmern, Wachstumsfaktoren (GCSF, CSF), Zytokinen und spezifischen Diäten ist nicht ausreichend beurteilbar und häufig nur in tierexperimentellen Studien untersucht. Keine dieser Substanzen bzw. Vorgehensweisen soll eingesetzt werden. Es wird jedoch grundsätzlich vom Genuss von Alkohol, heißen Getränken und sauren sowie scharf gewürzten Speisen und Getränken abgeraten. Diese Empfehlungen beruhen auf individuellen Beobachtungen ohne prospektive Studien (Level V). Diät mit Vermeiden von heißen, alkoholhaltigen, sauren bzw. scharf gewürzten Getränken und Speisen.
Level of Evidence 1 Amifostin 5 Diät	Amifostin: ^{4,5,6,21,29,31,37} Glutamin: ^{2,17,27,46,45,47} Diät: ^{38,51} Sucralfat: ^{28,30} Nicht-steroidale Antiphlogistika (Indomethacin, Naproxen): ^{33,41,44} Amphotericin B: ⁵²

6.1.1 Hintergrund

Als Risikofaktoren für die Entstehung einer Ösophagitis gelten derzeit die Höhe der kumulativen Strahlendosis, eine hyperfraktionierte und akzelerierte Fraktionierung (mehr als verdoppeltes Risiko), die zeitgleiche Applikation einer Chemotherapie (wobei die Wahl der Substanzen eine Rolle spielt, bis zum 3-fachen erhöhten Risiko), die Länge des bestrahlten Ösophagus, ein höheres Alter, das weibliche Geschlecht, ein höherer Body-Mass-Index und eine vorbestehende Dysphagie (Übersicht in ^{9,51,50}).

Grundsätzlich wird empfohlen, bei einer multimodalen Therapie des Lungenkarzinoms die Länge des mit mehr als 45 Gy bestrahlten Ösophagus auf 9,5 cm zu begrenzen. Dies kann formal von den Studienempfehlungen zur multimodalen Therapie des

Ösophaguskarzinoms (Tumor und 5 cm craniocaudaler Sicherheitsabstand) bei größeren Tumoren nicht eingehalten werden. Auch eine Limitation der kumulativen Strahlendosis auf maximal 55 Gy in 50 % des Volumens wird von manchen Arbeitsgruppen empfohlen⁸. Eine internationale Arbeitsgruppe untersuchte die Inzidenz der Ösophagitis nach Radiochemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen. Das Volumen der Speiseröhre, das mit einer Dosis von 60 Gy oder mehr (V60) bestrahlt wird, hat sich als signifikantester prädiktiver Faktor für die Entwicklung einer Ösophagitis gezeigt³⁴.

6.1.2 Medikamentöse Prophylaxe

Amifostin

Amifostin wirkt als Radikalfänger. Es senkt die Rate der klinisch diagnostizierten Ösophagitis bei simultaner Radio(chemo)therapie von Lungenkarzinomen. Die Aussagekraft von sieben randomisierten und weiteren vier prospektiven verfügbaren Studien unterschiedlicher Qualität ist begrenzt bzw. deren Aussage teilweise kontrovers^{4,5,6,21,29,31,37}. In keiner dieser Studien waren Zeitpunkt und Art der Evaluation vorgängig definiert worden und die Fallzahlschätzung beruhte in der Regel nicht auf dem Endpunkt der Verhinderung einer akuten Ösophagitis. Die Beobachtungen wurden teilweise willkürlich herausgegriffen, und ein positives Ergebnis häufig nur zu einem bestimmten Beobachtungszeitpunkt gefunden. Zumeist wurden die Endpunkte Ösophagitis und Pneumonitis vermengt. In keiner der aus den Studien hervorgegangenen Publikationen wurde ein Einfluss auf die Rate subakuter oder später ösophagealer Reaktionen beschrieben. Amifostin wurde 2008 nicht positiv in die amerikanischen Empfehlungen zur Prophylaxe der durch Radiochemotherapie verursachten Ösophagitis aufgenommen¹⁶. In den Leitlinien der ESMO ist Amifostin, auf einem Level III zur Empfehlung des Einsatzes⁹. Amifostin kann unerwünschte Wirkungen wie Nausea und Hypotension bis hin zu Myokardinfarkt haben. Die Analyse der bisherigen Amifostinstudien ergab keinen Anhalt für eine Tumorstütze bzw. einer tumorprotektiven Wirkung^{4,5,6,7,21,23,24,25,29,31,37,39,43}.

Glutamin

Glutamin, eine natürlich vorkommende Aminosäure, wurde unter der Vorstellung einer Verbesserung der Immunsituation eingesetzt. Bei Patienten mit ausgeprägter Tumorkachexie wurden sehr tiefe Werte von Glutamin gefunden. Die Daten zum Stellenwert von Glutamin stammen ausschließlich aus kleinen, retrospektiven oder Phase-I-Studien mit zeitgleich experimentellen Radiochemotherapien. Die Beurteilung der Wirkung des Glutamins ist widersprüchlich.

Sucralfat

Aufgrund seines belegten Effektes, bei saurem Milieu, Schutzfilme über Schleimhäuten zu bilden, wurde Sucralfat zur Verhinderung einer radiogenen Ösophagitis eingesetzt unter der Vorstellung, zumindest den denkbaren Teil einer refluxbedingten Übersäuerung in der Speiseröhre zu unterbinden. Die Daten für die Substanz sind jedoch negativ, und die Nebenwirkungen bei den gewählten Dosierungen führten zu einem vorzeitigen Abbruch bei einem Großteil der Studienpatienten.

Nicht-stereoidale Antiphlogistika (Indomethacin, Naproxen)

Zielsetzung der Substanzen sollte über eine Beeinflussung des Prostaglandinstoffwechsels auch eine Reduktion der entzündlichen Schleimhautreaktionen sein. Die bislang durchgeführten Studien mit durchweg kleinen Patientenzahlen oder an Tieren (Mäuse, Beutelratten) zeigen kontroverse Ergebnisse. Ein Vorteil für die Substanzgruppe ist nicht belegt.

Weitere potentiell wirksame Substanzen gegen das Auftreten einer radiogen induzierten Ösophagitis sind bislang nicht ausreichend, häufig nur im Tierexperiment untersucht worden (p53/Mdm2/Mdm4-Inhibitor, GS-Nitroxid, rekombinante Wachstumsfaktoren, Epoetin a, Gentherapie, Manganese superoxid dismutase-plasmid, Sodium medlofenamat)^{11,12,13,14,15,18,3,20,22}. Dass Substanzen aus der chinesischen Medizin sinnvoll sein könnten, suggeriert eine Metaanalyse, deren einzelne zitierte Artikel aber nur unzureichend zu beziehen waren²⁶. Aus diesem Grund kann hierzu keine Empfehlung ausgesprochen werden.

6.2 Therapie der radiogenen Ösophagitis

	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die akute wie späte radiogene Ösophagitis wird symptomatisch therapiert (akut: Schmerzmittel topisch oder systemisch, Sicherung der Ernährung; chronisch mit Stenosen: Bougierung, Stenteinlage, dauerhafte Ernährung via PEG/Jejunalsonde). Die Evidenz für diese Verfahren ist jedoch niedrig. Es liegen keine prospektiven oder gar randomisierte Studien zur Wirksamkeit vor. Ein Therapieversuch mit Protonenpumpenhemmern zur Verringerung eines potentiell zusätzlich vorliegenden Refluxes erscheint bei vergleichsweise guter Verträglichkeit gerechtfertigt, oder ggf. auch mit Sucralfat zum Versuch eines Mukosaschutzes. Rekombinante Wachstumsfaktoren wurden nur in kleinen Studien untersucht. Ihr Einsatz wird daher nicht empfohlen.
Level of Evidence 5	Rekombinante Wachstumsfaktoren: ^{19,22} Protonenpumpenhemmer: ¹⁰ Sucralfat: ⁴⁹

6.2.1 Hintergrund

Es gibt keine gesicherten Maßnahmen, mit denen die akute Ösophagitis zu einem rascheren Abklingen gebracht werden kann. Aufgrund der Häufigkeit ihres Auftretens und den sich daraus ergebenden Konsequenzen sowie der Kenntnis einer in der Regel vollständigen Ausheilung wenige Wochen nach Abschluss der Strahlen- bzw. Radiochemotherapie sind akut überbrückende Maßnahmen sinnvoll, die eine Sicherung der Ernährung und die Fortsetzung der onkologischen Therapie gewähren^{51,s}. Zu Sucralfat liegt eine positive randomisierte Studie mit allerdings kleiner Patientenzahl vor⁴². Die beschriebene Toxizität sollte berücksichtigt werden.

Zu sämtlichen anderen Empfehlungen (Diät, Antacida, Analgesie topisch oder systemisch) finden sich nur Expertenmeinungen, keine prospektiven Studien.

Literatur

1. Abelson JA, Murphy JD, Loo BW, Jr., et al (2012) Esophageal tolerance to high-dose stereotactic ablative radiotherapy. *Dis Esophagus*;25:623-9.
2. Algara M, Rodriguez N, Vinals P, et al (2007) Prevention of radiochemotherapy-induced esophagitis with glutamine: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;69:342-9.
3. Ambrus JL, Ambrus CM, Lillie DB, et al (1984) Effect of sodium meclofenamate on radiation-induced esophagitis and cystitis. *J Med*;15:81-92.
4. Antonadou D, Coliarakis N, Synodinou M, et al (2001) Randomized phase III trial of radiation treatment +/- amifostine in patients with advanced-stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;51:915-22.
5. Antonadou D, Petridis A, Synodinou M, et al (2003) Amifostine reduces radiochemotherapy-induced toxicities in patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*;30:2-9.
6. Antonadou D, Throuvalas N, Petridis A, et al (2003) Effect of amifostine on toxicities associated with radiochemotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;57:402-8.
7. Arquette M, Wasserman T, Govindan R, et al (2002) Phase II evaluation of amifostine as an esophageal mucosal protectant in the treatment of limited-stage small cell lung cancer with chemotherapy and twice-daily radiation. *Semin Radiat Oncol*;12:59-61.
8. Caglar HB, Othus M, Allen AM (2010) Esophagus in-field: a new predictor for esophagitis. *Radiother Oncol*;97:48-53.
9. Challand T, Thureau S, Dubray B, et al (2012) [Esophageal toxicity of radiation therapy: clinical risk factors and management]. *Cancer Radiother*;16:364-71.
10. Cutler A, Robinson M, Murthy A, et al (2010) Rabeprazole 20 mg for erosive esophagitis-associated symptoms in a large, community-based study: additional results. *Dig Dis Sci*;55:338-45.
11. Epperly MW, Kagan VE, Sikora CA, et al (2001) Manganese superoxide dismutase-plasmid/liposome (MnSOD-PL) administration protects mice from esophagitis associated with fractionated radiation. *Int J Cancer*;96:221-31.
12. Epperly MW, Goff JP, Li S, et al (2010) Intraesophageal administration of GS-nitroxide (JP4-039) protects against ionizing irradiation-induced esophagitis. *In Vivo*;24:811-9.
13. Epperly MW, Wang H, Jones JA, et al (2011) Antioxidant-chemoprevention diet ameliorates late effects of total-body irradiation and supplements radioprotection by MnSOD-plasmid liposome administration. *Radiat Res*;175:759-65.
14. Greenberger JS, Epperly MW, Gretton J, et al (2003) Radioprotective gene therapy. *Curr Gene Ther*;3:183-95.
15. Han H-S, Han J-Y, Yu SY, et al (2008) Randomized phase 2 study of subcutaneous amifostine versus epoetin-alpha given 3 times weekly during concurrent chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy for limited-disease small cell lung cancer. *Cancer*;113:1623-31.
16. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al (2009) American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol*;27:127-45.
17. Jazieh AR, Younas A, Safa M, et al (2007) Phase I clinical trial of concurrent paclitaxel, carboplatin, and external beam chest irradiation with glutamine in patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Invest*;25:294-8.
18. Kim H, Bernard ME, Epperly MW, et al (2011) Amelioration of radiation esophagitis by orally administered p53/Mdm2/Mdm4 inhibitor (BEB55) or GS-nitroxide. *In Vivo*;25:841-8.
19. Koc M, Onuk MD (2002) No correlation between endoscopic and symptomatic scoring systems after the treatment of radiation esophagitis. *Radiother Oncol*;62:243-4.
20. Koc M, Onuk MD, Koruk M, et al (2003) Therapeutic effect of oral recombinant human granulocyte macrophage-colony stimulating factor in radiotherapy-induced esophagitis. *Hepatogastroenterology*;50:1297-300.
21. Komaki R, Lee JS, Milas L, et al (2004) Effects of amifostine on acute toxicity from concurrent chemotherapy and radiotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer: report of a randomized comparative trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;58:1369-77.
22. Koukourakis MI, Flordellis CS, Giatromanolaki A, et al (1999) Oral administration of recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor in the management of radiotherapy-induced esophagitis. *Clin Cancer Res*;5:3970-6.

23. Koukourakis MI, Kyrias G, Kakolyris S, et al (2000) Subcutaneous administration of amifostine during fractionated radiotherapy: a randomized phase II study. *J Clin Oncol*;18:2226-33.
24. Lawrence YR, Paulus R, Langer C, et al (2013) The addition of amifostine to carboplatin and paclitaxel based chemoradiation in locally advanced non-small cell lung cancer: long-term follow-up of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) randomized trial 9801. *Lung Cancer*;80:298-305.
25. Leong SS, Tan EH, Fong KW, et al (2003) Randomized double-blind trial of combined modality treatment with or without amifostine in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*;21:1767-74.
26. Lu J-Z, Zhang L, Cao X-t, et al (2012) Meta-analysis of Chinese medicines for prevention and treatment of radiation esophagitis. *J Tradit Chin Med*;32:137-42.
27. Machtay M, Washam C, Devine P (2005) Pilot study of accelerated radiotherapy with concurrent chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*;32:S9-12.
28. McGinnis WL, Loprinzi CL, Buskirk SJ, et al (1997) Placebo-controlled trial of sucralfate for inhibiting radiation-induced esophagitis. *J Clin Oncol*;15:1239-43.
29. Mell LK, Malik R, Komaki R, et al (2007) Effect of amifostine on response rates in locally advanced non-small-cell lung cancer patients treated on randomized controlled trials: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;68:111-8.
30. Meredith R, Salter M, Kim R, et al (1997) Sucralfate for radiation mucositis: results of a double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;37:275-9.
31. Movsas B, Scott C, Langer C, et al (2005) Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: radiation therapy oncology group trial 98-01. *J Clin Oncol*;23:2145-54.
32. Muijs CT, Beukema JC, Mul VE, et al (2012) External beam radiotherapy combined with intraluminal brachytherapy in esophageal carcinoma. *Radiother Oncol*;102:303-8.
33. Nicolopoulos N, Mantidis A, Stathopoulos E, et al (1985) Prophylactic administration of indomethacin for irradiation esophagitis. *Radiother Oncol*;3:23-5.
34. Palma DA, Senan S, Oberije C, et al (2013) Predicting esophagitis after chemoradiation therapy for non-small cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;87:690-6.
35. Rodriguez ML, Martin MM, Padellano LC, et al (2010) Gastrointestinal toxicity associated to radiation therapy. *Clin Transl Oncol*;12:554-61.
36. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al (2004) Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*;100:2026-46.
37. Sasse AD, Clark LGdO, Sasse EC, et al (2006) Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: results of a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;64:784-91.
38. Sasso FS, Sasso G, Marsiglia HR, et al (2001) Pharmacological and dietary prophylaxis and treatment of acute actinic esophagitis during mediastinal radiotherapy. *Dig Dis Sci*;46:746-9.
39. Senzer N (2002) A phase III randomized evaluation of amifostine in stage IIIA/IIIB non-small cell lung cancer patients receiving concurrent carboplatin, paclitaxel, and radiation therapy followed by gemcitabine and cisplatin intensification: preliminary findings. *Semin Oncol*;29:38-41.
40. Singh AK, Lockett MA, Bradley JD (2003) Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients with non-small-cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;55:337-41.
41. Soffer EE, Mitros F, Doornbos JF, et al (1994) Morphology and pathology of radiation-induced esophagitis. Double-blind study of naproxen vs placebo for prevention of radiation injury. *Dig Dis Sci*;39:655-60.
42. Sur RK, Kochhar R, Singh DP (1994) Oral sucralfate in acute radiation oesophagitis. *Acta Oncol*;33:61-3.
43. Tannehill SP, Mehta MP, Larson M, et al (1997) Effect of amifostine on toxicities associated with sequential chemotherapy and radiation therapy for unresectable non-small-cell lung cancer: results of a phase II trial. *J Clin Oncol*;15:2850-7.
44. Tochner Z, Barnes M, Mitchell JB, et al (1990) Protection by indomethacin against acute radiation esophagitis. *Digestion*;47:81-7.
45. Topkan E, Yavuz MN, Onal C, et al (2009) Prevention of acute radiation-induced esophagitis with glutamine in non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy: evaluation of clinical and dosimetric parameters. *Lung Cancer*;63:393-9.
46. Topkan E, Parlak C, Topuk S, et al (2012) Influence of oral glutamine supplementation on survival outcomes of patients treated with concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*;12:502-.

47. Vidal-Casariago A, Calleja-Fernandez A, Ballesteros-Pomar MD, et al (2013) Efficacy of glutamine in the prevention of oral mucositis and acute radiation-induced esophagitis: a retrospective study. *Nutr Cancer*;65:424-9.
48. Wang S, Zhang Y, Zhang S, et al (2012) [Effect of amifostine on locally advanced non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*;15:539-44.
49. Weiss W, Brunner H, Buttner GR, et al (1983) [Treatment of reflux esophagitis with sucralfat]. *Dtsch Med Wochenschr*;108:1706-11.
50. Werner-Wasik M (2005) Treatment-related esophagitis. *Semin Oncol*;32:S60-6.
51. Werner-Wasik M, Paulus R, Curran WJ, et al (2011) Acute esophagitis and late lung toxicity in concurrent chemoradiotherapy trials in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: analysis of the radiation therapy oncology group (RTOG) database. *Clin Lung Cancer*;12:245-51.
52. Wurstbauer K, Merz F, Sedlmayer F (2009) Amphotericin B lozengers: prophylaxis for esophagitis in thoracic radiotherapy: a prospective study. *Strahlenther Onkol*;185:512-6.
53. Zimmermann FB, Geinitz H, Feldmann HJ (1998) Therapy and prophylaxis of acute and late radiation-induced sequelae of the esophagus. *Strahlenther Onkol*;174 Suppl 3:78-81.

7 Magen

Frank Zimmermann, Alexandros Papachristofilou

Klinisch manifestiert sich die akute Strahlenreaktion am Magen als entzündliche Reaktion der Schleimhaut (Gastritis). Bei der Spätreaktion kommt es u.a. zu einem Verlust von Epithelzellen (fehlender Schutz der Magenwand bei möglicher Übersäuerung) und einer Ausdünnung der Wandschichten bis in die tieferen submukösen und muskulären Schichten des Magens. Bei persistierender Säurebildung kann hieraus eine Erosion der Magenwand bis hin zur Ulzeration resultieren, während es bei einem gleichzeitigen Verlust der Belegzellen zu einer fehlenden Abwehrleistung im Magen und konsekutiver Infektion kommen kann. Typische bewährte Medikamente zur Behandlung der Gastritis bzw. der Magenulzera sind: Protonenpumpenhemmer, H₂-Rezeptorblocker (und Sucralfat, Gefarnate)^{1,5,9}. Führende Symptome der akuten Gastritis sind epigastrische Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, ggf. Teerstuhl. Hochgradige Veränderungen des Magens sind bereits ab kumulativen Strahlendosen von mehr als 35 Gy in großen Volumina des Magens beschrieben, während der Magen umschrieben bis zu 60 Gy erhalten kann ohne Ulzerationen zu entwickeln.⁸

7.1 Prophylaxe der radiogenen Gastritis

	Empfehlung
Empfehlungsgrad A Diät	Zur Prophylaxe der radiogen induzierten Gastritis finden sich keine prospektiven oder randomisierten klinischen Studien. Generell gilt die optimale Schonung des Organs mittels des Einsatzes moderner Bestrahlungstechniken als beste Maßnahme zur Vermeidung einer Gastritis. Es wird jedoch grundsätzlich vom Genuss von Alkohol, heißen Getränken und sauren wie scharf gewürzten Speisen und Getränken abgeraten. Diese Empfehlungen beruhen auf individuellen Beobachtungen ohne prospektive Studien (Level V).
Level of Evidence 5 Diät	Alkoholfreie, fettarme und mild gewürzte Diät

7.1.1 Hintergrund

Als Risikofaktoren für die Entstehung einer Gastritis gelten derzeit die Höhe der kumulativen Strahlendosis und die Größe des Volumens, das mit einer Gesamtdosis von mehr als 50 Gy bestrahlt wird und die Verwendung höherer Einzeldosen ^{3,4,7}. Hinzu kommen die Wechselwirkungen mit Chemotherapeutika ⁷ und mit Begleiterkrankungen, die zu einer Blutungsneigung führen ².

Vor allem aufgrund des Einsatzes neuer Techniken im Bereich des Oberbauches könnte die Häufigkeit der radiogen induzierten Gastritis zunehmen, da sich Indikationsfelder im Bereich der Leber und des Pankreas neu erschließen. Hier ist auf eine gute Schonung des Magens zu achten, da die Biologie der hypofraktionierten Strahlentherapie nicht geklärt ist.

7.1.2 Medikamentöse Prophylaxe

Hierzu liegen keine Daten vor. Analog dem Einsatz von Protonenpumpenhemer bei Risikosituation für die Entstehung einer Gastritis kann diese Wirkstoffgruppe auch prophylaktisch eingesetzt werden, wenn relevante Anteile des Magens mit einer Dosis von mehr als 20 Gy in konventioneller Fraktionierung erfasst werden.

7.2 Therapie der radiogenen Gastritis

	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die akute wie späte radiogene Gastritis wird symptomatisch therapiert, entsprechend den sonstigen Empfehlungen der gastroenterologischen Fachgesellschaften zur Behandlung der Gastritis (Klärung des Helicobacter-Befalls, ggf. Eradikation; Protonenpumpenhemmer) (akut: Schmerzmittel systemisch, Sicherung der Ernährung; chronisch: dauerhafte Ernährung via Jejunalsonde, Beamertherapie bei Blutung, Gastrektomie). Die Evidenz für diese Verfahren ist jedoch niedrig. Es liegen keine prospektiven oder gar randomisierten Studien zur Wirksamkeit vor. Rückschlüsse zur Empfehlung stammen aus den aktuellen Leitlinien zur Therapie der überwiegend Helicobacter-assoziierten Gastritis.
Level of Evidence 5	Protonenpumpenhemmer: ⁶

7.2.1 Hintergrund

Es gibt keine gesicherten Maßnahmen, mit denen die akute radiogene Gastritis zu einem rascheren Abklingen gebracht werden kann. Aufgrund der bisherigen Seltenheit ihres Auftretens sowie der Kenntnis einer in der Regel vollständigen Ausheilung wenige Wochen nach Abschluss der Strahlen- bzw. Radiochemotherapie sind akut überbrückende Maßnahmen sinnvoll, die eine Sicherung der Ernährung und die Fortsetzung der onkologischen Therapie gewähren ¹⁰. Aufgrund der fehlenden Datenlage sollte zu Beginn die von der Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten im Jahre 2008 erstellte Leitlinie zur Behandlung der Ulcuskrankheit berücksichtigt werden⁶. Es ist davon auszugehen, dass bei einem Teil der Patienten mit radiogener Gastritis die vorliegende Entzündung durch Helicobacter bzw. Übersäuerung unterhalten bzw. verstärkt wird. Zu Beginn empfiehlt sich in jedem Fall der Einsatz von Protonenpumpenhemmern trotz fehlender Evidenz für diese Indikation.

Zu Prednisolon, hyperbarer Sauerstofftherapie und endoskopischen Eingriffen liegen nur Fallbeispiele vor (mit der größten Serie von 5 Patienten), doch sind die Maßnahmen vor dem Eingriff einer Gastrektomie grundsätzlich gerechtfertigt.

Zu sämtlichen anderen Empfehlungen (Diät, Antacida, Analgesie) finden sich nur Expertenmeinungen, keine prospektiven Studien zur radiogen verursachten Gastritis.

Literatur

1. Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, et al (2013) The authors reply. Crit Care Med;41:397-8.
2. Chon YE, Seong J, Kim BK, et al (2011) Gastroduodenal complications after concurrent chemoradiation therapy in patients with hepatocellular carcinoma: endoscopic findings and risk factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys;81:1343-51.
3. Cosset JM, Henry-Amar M, Burgers JM, et al (1988) Late radiation injuries of the gastrointestinal tract in the H2 and H5 EORTC Hodgkin's disease trials: emphasis on the role of exploratory laparotomy and fractionation. Radiother Oncol;13:61-8.
4. Cosset JM, Henry-Amar M, Girinski T, et al (1988) Late toxicity of radiotherapy in Hodgkin's disease. The role of fraction size. Acta Oncol;27:123-9.
5. Du Y-Q, Su T, Hao J-Y, et al (2012) Gastro-protecting effect of gefarnate on chronic erosive gastritis with dyspeptic symptoms. Chin Med J (Engl);125:2878-84.
6. Fischbach W (2009) [Short version of the S3 (level 3) guideline "Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease" from the German Society for Digestive and Metabolic Diseases]. Dtsch Med Wochenschr;134:1830-4.
7. Nakamura A, Shibuya K, Matsuo Y, et al (2012) Analysis of dosimetric parameters associated with acute gastrointestinal toxicity and upper gastrointestinal bleeding in locally advanced pancreatic cancer patients treated with gemcitabine-based concurrent chemoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys;84:369-75.
8. Oberdiac P, Mineur L, Werner-Wasik M (2010) [Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: the stomach] Treatment-related esophagitis. Cancer Radiother;14:336-9.
9. Santarelli L, Gabrielli M, Candelli M, et al (2003) Post-cholecystectomy alkaline reactive gastritis: a randomized trial comparing sucralfate versus ranitidine or no treatment. Eur J Gastroenterol Hepatol;15:975-9.
10. Werner-Wasik M (2005) Treatment-related esophagitis. Semin Oncol;32:S60-6.

8 Leber

Frank Zimmermann, Alexandros Papachristofilou

Klinisch manifestiert sich die akute, radiogen bedingte Hepatitis in Abhängigkeit von der Höhe der Dosis und dem erfassten Volumen innerhalb von 4 Monaten nach der Strahlentherapie ^{4,6}. Sie wird als anikterischer Ascites und Hepatomegalie beschrieben. Daneben können auch Übelkeit und Erbrechen sowie bei schwererem Schaden sicher auch Durchfall (blass), Oberbauchschmerzen, Ikterus und Juckreiz auftreten. Als viel häufigere Ursachen müssen eine Cholezystolithiasis, eine infektiöse Hepatitis oder ein nutritiv-toxischer Leberschaden (Steatosis hepatis) differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Berichte über eine radiogen induzierte Hepatitis sind insgesamt eine Seltenheit ^{5,9,10}. Daher sollten in jedem Fall, bei einer während einer Strahlen- oder Radiochemotherapie auftretenden Hepatitis andere Ursachen ausgeschlossen werden. Dazu zählt auch die durch eine Chemotherapie auslösbare Reaktivierung einer viralen Hepatitis.

Histopathologisch treten ein Ödem, interstitielle granulozytäre Infiltrationen, Gefäßschäden und später auch eine Fibrose der Leber auf. Bei einer ausgedehnten Erfassung der Leber ist ein veno-occlusives Leberversagen beschrieben (sinusoidal obstruction syndrome) ^{2,5,6,9,10}.

Typische bewährte Vorgehensweisen zur Behandlung einer Hepatitis unabhängig von ihrer Ursache sind je nach Symptomatik und Schweregrad: Alkoholfreiheit, keine weiteren Noxen, Stopp einer Chemotherapie, Diuretika bei Ascites, Schmerzmittel.

Als vergleichsweise sicherer Dosisparameter gilt bei vormals gesunder Leber eine mediane Gesamtdosis bei konventioneller Fraktionierung von 30 Gy sowie bei vorgeschädigter Leber (Fettleber oder Zirrhose Child A) von 28 Gy. Bei hypofraktionierten Schemata (stereotaktische Strahlentherapie) sollten wenigstens 700 ml des Lebergewebes weniger als 3 x 5 Gy bzw. mehr als 800 ml weniger als 3 x 6 Gy erhalten^{13,14}.

Es gibt zahlreiche im Rahmen von Knochenmarkstransplantationen untersuchte Serumparameter, die zumindest auf die Entwicklung oder das Vorliegen einer therapiebedingten Hepatitis hinweisen können (Plasminogen Activator Inhibitor, ggf. vergesellschaftet mit einer Hyperbilirubinämie; Thrombomodulin; P- und E-selectin; Tissue factor pathway inhibitor; TGF- β ; Kollagen-Propeptid; u.a.).⁴ Von diesen ist keiner ausreichend im Rahmen der Entstehung einer radiogenen Hepatitis untersucht, so dass außerhalb von Studien keine Rechtfertigung für den Einsatz dieser Untersuchungen vorliegt. Zur differentialdiagnostischen Klärung und zur Beurteilung des besten therapeutischen Vorgehens sollten allerdings Schnittbildverfahren eingesetzt werden, wobei hier sämtliche verfügbare Verfahren (Sonographie, Computertomographie, Kernspintomographie ggf. mit superparamagnetischem Eisenoxid, PET-CT, Asialoglycoprotein-Rezeptor-Scan) Veränderungen in der Leber darstellen, ohne dass für eine der Untersuchungen ein Vorteil gegenüber den anderen belegt wäre. Hier sollte sich die Auswahl an den differentialdiagnostisch in Frage kommenden Ursachen und den Kosten orientieren.

8.1 Prophylaxe der radiogenen Hepatitis

	Empfehlung
Empfehlungsgrad A Alkohol- karenz	Zur Prophylaxe der radiogen induzierten Hepatitis findet sich nur eine prospektive und gleichzeitig auch randomisierte klinische Studie, daneben Einzelfallberichte oder Expertenmeinungen. Generell gelten die optimale Schonung des Organs mittels des Einsatzes moderner Bestrahlungstechniken und die klare Befolgung der bekannten Dosis-Volumen-Vorgaben aus technischen Machbarkeits- oder kleinen Dosisescalationsstudien als beste Maßnahme zur Vermeidung einer Hepatitis⁴ (Level III). Es wird grundsätzlich vom Genuss von Alkohol abgeraten. Diese Empfehlungen beruhen auf individuellen Äußerungen ohne prospektive Studien (Level V). Der Einsatz von spezifischen Aminosäuren hat sich einer prospektiven randomisierten doppel-blinden Studie nicht bewährt⁷ (Level Ib).
Level of Evidence 5 Alkohol- karenz	Therapieplanung: ¹⁵

8.1.1 Hintergrund

Als Risikofaktoren für die Entstehung einer radiogenen Hepatitis gelten vor allem Vorerkrankungen der Leber und die dadurch reduzierte Toleranzdosis.

Sämtliche typischen, das Leberparenchym belastenden Erkrankungen oder Gewohnheiten der Patienten sollten abgeklärt werden, bevor die Annahme einer radiogen induzierten Hepatitis bestätigt werden kann.

8.1.2 Medikamentöse Prophylaxe der radiogenen Hepatitis

Hierzu liegen keine suffizienten Daten vor. Der Einsatz von spezifischen Aminosäuren hat in einer prospektiven randomisierten doppel-blinden Studie nicht zu einer Besserung der Symptomatik geführt ⁷. Lediglich die Serumalbuminwerte besserten sich, während gleichzeitig die Bilirubinwerte deutlich anstiegen. Es kann somit keine Medikation vorgeschlagen werden.

8.2 Therapie der radiogenen Hepatitis

	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die akute wie späte radiogene Hepatitis wird symptomatisch therapiert, entsprechend den sonstigen Empfehlungen der gastroenterologischen Fachgesellschaften zur Behandlung der Hepatitis (Analgetikatherapie, Stoffwechsel- bzw. Gerinnungskorrektur, Ascitesentlastungen bei spannenden Schmerzen, Flüssigkeitsrestriktion und ggf. Diurese, Steroide zur Unterdrückung der Leberstauung). Bei Zeichen einer entstehenden Thrombosierung (veno-occlusive Erkrankung) kann eine Thrombolyse durchgeführt werden, wenn auch nur Daten aus kleinen retrospektiven Studien zur selben Problematik nach Knochenmarkstransplantation bzw. präliminäre Hinweise auf einen prophylaktischen Effekt einer Gerinnungshemmung bei Strahlenbehandlung von Lymphomen vorliegen ^{3,8}. In Zukunft könnte vielleicht Defibrotide (Oligonukleotid mit fibrinolytischen und antithrombotischen Eigenschaften) eingesetzt werden, da Phase-II-Studien zur Wirksamkeit nach Stammzelltransplantationen vorliegen, die aber, soweit erkennbar, ohne Strahlenbehandlung vorgenommen wurden ^{11,12} Es liegen keine prospektiven oder gar randomisierten Studien zur Wirksamkeit der genannten Maßnahmen bei einer radiogenen Hepatitis vor.
Level of Evidence 4	Schmerzmittel, Diurese, Ascitespunktion: ¹ Thrombolyse bei venocclusiver Erkrankung: ³

8.2.1 Hintergrund

Es gibt keine spezifischen Maßnahmen, mit denen die akute, radiogen induzierte Hepatitis zu einem rascheren Abklingen gebracht oder der Übergang in eine chronische Entzündung vermieden werden kann. Aufgrund der bisherigen Seltenheit des Auftretens sind überbrückende Maßnahmen analog den sonstigen Therapien bei Hepatitiden sinnvoll, die eine Schmerztherapie, Entlastung bei ausgeprägtem Ascites (aber dann nur wegen des beträchtlichen Eiweißverlustes) und vor allem Korrektur der Gerinnungsparameter bis hin zur Thrombolyse umfassen.

Zu sämtlichen Empfehlungen finden sich nur Expertenmeinungen oder Einzelfallberichte, keine prospektiven oder gar randomisierten Studien.

Literatur

1. Abdel Aziz AM, Lehman GA (2007) Current treatment options for chronic pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol*;10:355-68.
2. Andreyev HJN, Davidson SE, Gillespie C, et al (2012) Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. *Gut*;61:179-92.
3. Bearman SI, Lee JL, Baron AE, et al (1997) Treatment of hepatic venocclusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator and heparin in 42 marrow transplant patients. *Blood*;89:1501-6.
4. Guha C, Kavanagh BD (2011) Hepatic radiation toxicity: avoidance and amelioration. *Semin Radiat Oncol*;21:256-63.
5. Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, et al (1965) Radiation hepatitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*;93:200-8.
6. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, et al (1995) Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;31:1237-48.
7. Lee IJ, Seong J, Bae JI, et al (2011) Effect of Oral Supplementation with Branched-chain Amino Acid (BCAA) during Radiotherapy in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Double-Blind Randomized Study. *Cancer Res Treat*;43:24-31.
8. Lightdale CJ, Wasser J, Coleman M, et al (1979) Anticoagulation and high dose liver radiation: a preliminary report. *Cancer*;43:174-81.
9. Olsen CC, Welsh J, Kavanagh BD, et al (2009) Microscopic and macroscopic tumor and parenchymal effects of liver stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;73:1414-24.
10. Reed GB, Jr., Cox AJ, Jr. (1966) The human liver after radiation injury. A form of veno-occlusive disease. *Am J Pathol*;48:597-611.
11. Richardson PG, Murakami C, Jin Z, et al (2002) Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. *Blood*;100:4337-43.
12. Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, et al (2010) Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial. *Biol Blood Marrow Transplant*;16:1005-17.
13. Schefter TE, Kavanagh BD, Timmerman RD, et al (2005) A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;62:1371-8.
14. Son SH, Choi BO, Ryu MR, et al (2010) Stereotactic body radiotherapy for patients with unresectable primary hepatocellular carcinoma: dose-volumetric parameters predicting the hepatic complication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;78:1073-80.
15. Son SH, Jang HS, Lee H, et al (2013) Determination of the $\square/\square$ ratio for the normal liver on the basis of radiation-induced hepatic toxicities in patients with hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol*;8:61-.

9 Pankreatitis

Frank Zimmermann, Alexandros Papachristofilou

Klinisch manifestiert sich die akute Pankreatitis mit Übelkeit, Erbrechen, Durchfall (fettglänzend), abdominellen Schmerzen und je nach Ursache auch Ikterus. Als Ursache ist eine Strahlentherapie ganz überwiegend für die chronischen Pankreatitiden erwähnt, wobei andere Ursachen wie Malignome im Bereich des Pankreas und der Gallengänge oder exazerbierender Alkoholabusus immer ausgeschlossen werden müssen. Histopathologisch treten ein Ödem, interstitielle granulozytäre Infiltrationen, Gefäßschäden und später auch eine Fibrose auf ⁴⁾.

Typische bewährte Medikamente zur Behandlung der Pankreatitis sind je nach Symptomatik: fettfreie Diät, Einsatz von exokrinen Pankreasenzymen, Schmerzmittel. Über die Entstehung einer chronischen Pankreatitis wird Jahre nach einer perkutanen Strahlentherapie (z.B. bei Lymphomen) schon ab kumulativen Strahlendosen von 36 Gy berichtet, während andererseits hochdosierte stereotaktische oder intraoperative Strahlenbehandlungen von Pankreaskarzinomen ohne Entstehung einer Pankreatitis durchgeführt wurden. ^{2,3,5)}

9.1 Prophylaxe der radiogenen Pankreatitis

	Empfehlung
Empfehlungsgrad A Diät	Zur Prophylaxe der radiogen induzierten Pankreatitis finden sich keine prospektiven oder randomisierten klinischen Studien. Generell gilt die optimale Schonung des Organs mittels des Einsatzes moderner Bestrahlungstechniken als beste Maßnahme zur Vermeidung einer Pankreatitis. Es wird jedoch grundsätzlich vom Genuss von Alkohol abgeraten. Diese Empfehlungen beruhen auf individuellen Äußerungen ohne prospektive Studien (Level V).
Level of Evidence 5 Diät	

9.1.1 Hintergrund

Als Risikofaktoren für die Entstehung einer Pankreatitis gelten derzeit Tumoren des Pankreas oder der intrapankreatischen Gallengänge, die Choledocholithiasis mit einer Verlegung der ableitenden Gallengänge und der chronische Alkoholabusus. Vor diesem Hintergrund sollten bei einem Verdacht auf eine radiogen induzierte Pankreatitis die genannten typischen Risikofaktoren in jedem Falle ausgeschlossen werden. Welche Rolle die Höhe der kumulativen Strahlendosis und die Wahl der Fraktionierung spielen ist aufgrund der Seltenheit einer radiogenen Pankreatitis völlig unklar.

9.1.2 Medikamentöse Prophylaxe

Hierzu liegen keine Daten vor. Es kann keine Medikation vorgeschlagen werden.

9.2 Therapie der radiogenen Pankreatitis

	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die akute wie späte radiogene Pankreatitis sollte symptomatisch therapiert werden, entsprechend den sonstigen Empfehlungen der gastroenterologischen Fachgesellschaften zur Behandlung der Pankreatitis, siehe auch AWMF S3 Leitlinie Chronische Pankreatitis (Analgetikatherapie, Stoffwechselkorrektur wie z.B. bei Diabetes, Sicherung der Ernährung soweit möglich oral, exokrine Pankreasenzyme; bei progredienter Entzündung und Nekrosen ggf. endoskopische Eingriffe und Pankreasresektion). Die Evidenz für diese Verfahren stammt ausschließlich aus nutritiv-toxisch oder chologen bedingten Pankreatitiden. Es liegen keine prospektiven oder gar randomisierten Studien zur Wirksamkeit der genannten Maßnahmen bei einer radiogenen Pankreatitis vor.
Level of Evidence 5	Schmerzmittel, Ernährung, Pankreasenzyme: [1] Leitlinie Pankreatitis http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-003k_S3_Chronische_Pankreatitis_08-2012.pdf

9.2.1 Hintergrund

Es gibt keine spezifischen Maßnahmen, mit denen die akute oder chronische radiogen induzierte Pankreatitis zu einem rascheren Abklingen gebracht werden oder der Übergang in eine chronische Entzündung vermieden werden kann. Aufgrund der bisherigen Seltenheit ihres Auftretens sind akut überbrückende Maßnahmen analog den sonstigen Therapien bei Pankreasentzündungen sinnvoll, die eine Sicherung der Schmerztherapie, Sicherung der Ernährung, soweit möglich oral, und den Einsatz von exokrinen Pankreasenzymen vorsehen.

Die Hinweise auf eine Wirksamkeit einer perkutanen Strahlentherapie (z.B. einmalige Behandlung mit 8 Gy) zur Therapie der chronischen Pankreatitis gelten für den Einsatz bei einer radiogen induzierten Pankreatitis nicht.

Zu sämtlichen Empfehlungen finden sich nur Expertenmeinungen oder Einzelfallberichte, keine prospektiven oder gar randomisierten Studien.

Literatur

1. Abdel Aziz AM, Lehman GA (2007) Current treatment options for chronic pancreatitis. Curr Treat Options Gastroenterol;10:355-68.
2. Heinzerling JH, Bland R, Mansour JC, et al (2011) Dosimetric and motion analysis of margin-intensive therapy by stereotactic ablative radiotherapy for resectable pancreatic cancer. Radiat Oncol;6:146.

3. Levy P, Menzelxhiu A, Paillot B, et al (1993) Abdominal radiotherapy is a cause for chronic pancreatitis. *Gastroenterology*;105:905-9.
4. Magyar E, Talerma A, Treurniet E (1980) Radiation pancreatitis: a necropsy study. *Acta Med Acad Sci Hung*;37:183-90.
5. Noyes RD, Weiss SM, Krall JM, et al (1992) Surgical complications of intraoperative radiation therapy: the Radiation Therapy Oncology Group experience. *J Surg Oncol*;50:209-15.

10 Uterus

Inge Fraunholz

Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie an Corpus und Cervix uteri werden nicht beschrieben. Chronisch können Blutungen, Häm-/Pyometra, Ulzerationen, Nekrosen und Stenosen, verbunden mit Schmerzen, auftreten. Bei Bestrahlung des Uterus in der Kindheit kommt es, je nach Dosis und Alter zur Zeit der Bestrahlung, zu einer Reduktion von Uterusvolumen und Endometriumdicke im Erwachsenenalter ^{1,4,6,7,8,9}. Histopathologisch korrelieren Nekroseherde und Endometrium-Atrophie zunächst mit subepithelialer Entzündung. Nach höheren Dosen kommt es zu oberflächlichen Ulzerationen, subepithelialer Fibrose und Endometrium-Narben im atrophischen Myometrium ⁵. Die fibro-atrophischen Veränderungen können die Möglichkeit einer erfolgreichen Implantation eines Gameten und das Austragen einer Schwangerschaft beeinträchtigen ^{2,3,11,13}. Nach Bestrahlung des Uterus ist das Risiko von Totgeburten und Neugeborenentod signifikant erhöht ^{12,14}.

10.1 Prophylaxe der radiogenen Nebenwirkungen am Uterus

Prophylaktische Maßnahmen sind nicht bekannt.

10.2 Therapie der radiogenen Nebenwirkungen am Uterus

	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Therapie der klinischen Nebenwirkungen soll symptomatisch erfolgen. Sie beinhaltet lokale Maßnahmen sowie antibiotische und analgetische Therapie bei Infektionen, blutstillende und substituierende Maßnahmen (Eisentherapie, Transfusionen) bei starken Blutungen und eventuell chirurgische Interventionen (Debridement bei Nekrosen, Hysterektomie).
0	Es gibt Hinweise, dass die Kombination aus Pentoxifyllin und Tocopherol (unter Hormonsubstitution) manifeste Spätfolgen der Bestrahlung reduzieren kann.
Level of Evidence 4	Literatur ¹⁰

10.2.1 Hintergrund

Obwohl die radiogenen Nebenwirkungen am Uterus, v.a. nach Bestrahlung im Kindesalter und jungem Erwachsenenalter, gravierend sind, wurden kaum Studien zu deren Prävention und Therapie durchgeführt. Lediglich in einer retrospektiven Phase-II Studie mit sechs Patientinnen wurde bisher die Kombination aus Pentoxifyllin (einem Tumornekrosefaktor alpha-Inhibitor) und Tocopherol (Vitamin E) auf eine therapeutische Wirkung hin untersucht.

10.2.2 Therapie

Pentoxifyllin und Tocopherol

Basierend auf den positiven Ergebnissen bei radiogenen Weichteil-Fibrosen wurden im Rahmen einer Phase-II Studie 6 Frauen mit Kinderwunsch, die in der Kindheit mit einer Dosis von 20-40Gy auf das Becken bestrahlt worden waren, mindestens 1 Jahr lang mit der Kombination aus Pentoxifyllin (800 mg / Tag) und Tocopherol (1000 IU / Tag) – neben der üblichen Östrogen-Progesteron Gabe – behandelt ⁵. Untersucht wurden Endometriumdicke, Uterusvolumen und arterielle Durchblutung mittels Ultraschall, jeweils vor und nach der Therapie. Alle Patientinnen zeigten eine signifikante Verbesserung in Hinblick auf Endometriumdicke, Uterusgröße und diastolischem Blutfluss. Es wurde gefolgert, dass die Kombination aus Pentoxifyllin und Tocopherol die fibro-atrophischen Veränderungen am Uterus reduzieren kann.

Literatur

1. Arrive L, Chang YC, Hricak H, et al (1989) Radiation-induced uterine changes: MR imaging. *Radiology*;170:55-8.
2. Critchley HO, Wallace WH, Shalet SM, et al (1992) Abdominal irradiation in childhood; the potential for pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*;99:392-4.
3. Critchley HO (1999) Factors of importance for implantation and problems after treatment for childhood cancer. *Med Pediatr Oncol*;33:9-14.
4. Critchley HO, Bath LE, Wallace WH (2002) Radiation damage to the uterus -- review of the effects of treatment of childhood cancer. *Hum Fertil (Camb)*;5:61-6.
5. Fajardo L (1982) Female reproductive organs. Pathology of radiation injury, in Masson Monographs in Diagnostic Pathology (MMDP):108-28.
6. Hawkins MM, Smith RA (1989) Pregnancy outcomes in childhood cancer survivors: probable effects of abdominal irradiation. *Int J Cancer*;43:399-402.
7. Holm K, Nysom K, Brocks V, et al (1999) Ultrasound B-mode changes in the uterus and ovaries and Doppler changes in the uterus after total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant*;23:259-63.
8. Larsen EC, Schmiegelow K, Rechnitzer C, et al (2004) Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. *Acta Obstet Gynecol Scand*;83:96-9102.
9. Lawrenz B, Henes M, Neunhoeffler E, et al (2012) Pregnancy after successful cancer treatment: what needs to be considered? *Onkologie*;35:128-32.
10. Letur-Konirsch H, Guis F, Delanian S (2002) Uterine restoration by radiation sequelae regression with combined pentoxifylline-tocopherol: a phase II study. *Fertil Steril*;77:1219-26.
11. Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM (1993) Effect of radiation on the human reproductive system. *Environ Health Perspect*;101 Suppl 2:109-16.
12. Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, et al (2010) Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study. *Lancet*;376:624-30.
13. Sudour H, Chastagner P, Claude L, et al (2010) Fertility and pregnancy outcome after abdominal irradiation that included or excluded the pelvis in childhood tumor survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;76:867-73.
14. Wo JY, Viswanathan AN (2009) Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;73:1304-12.

11 Vagina

Inge Fraunholz

Die Vagina zeigt unter Bestrahlung eine frühe Mukositis. Chronisch können Schleimhaut-Atrophie (mit Trockenheit und Blutungsneigung), Teleangiektasien (ebenfalls mit Blutungsrisiko), Verklebungen, Fibrosierung mit Vaginalverkürzung und Stenosierung und -damit verbunden- Dyspareunie und sexuelle Funktionsstörungen auftreten. Darüber hinaus können sich Ulzerationen und Nekrosen, ggf. mit Fistelbildung, entwickeln 4,19.

Grundlegende Prinzipien der Supportivtherapie sind die Einhaltung von Hygienemaßnahmen, die Therapie von Infektionen, eine ausreichende analgetische Versorgung sowie, nach der Entzündungsphase, regelmäßiges Dehnen des Vaginalkanals unter Verwendung eines Gleitmittels. Falls indiziert, kann eine Hormonersatztherapie und lokale Östrogen-Applikation die Symptome der vaginalen Atrophie vermindern. Darüber hinaus kann bei Stenosen eine Dilatation erfolgen; ggf. sind chirurgische Maßnahmen angezeigt. Bei Ulzerationen und Nekrosen sollte zunächst eine ausreichende Wundpflege mit Debridement erfolgen. Bei fehlendem Ansprechen kann eine hyperbare Sauerstofftherapie in Erwägung gezogen werden, ggf. sind auch hier chirurgische Maßnahmen indiziert.

11.1 Prophylaxe der radiogenen Vaginitis und Stenose

	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Stenosierung der Vagina wird durch regelmäßige Dilatation reduziert. Sie soll frühzeitig, aber nach Abklingen der Akutreaktion eingesetzt werden. Die Verwendung eines Dilatators oder individuellen vaginalen Stents sollte mindestens 2-3x/Woche erfolgen.
Level of Evidence 3b	Literatur: ^{1,9,13,20,23,28}
Empfehlungsgrad A	Die prophylaktische lokale Applikation von Mitomycin C am Scheidenstumpf soll nicht durchgeführt werden.
Level of Evidence 3b	Literatur: ²⁷
Empfehlungsgrad B	Lokal appliziertes Östrogen, beginnend am Tag nach Abschluss der Strahlentherapie, konnte neben den atrophischen Schleimhautveränderungen auch eine spätere vaginalen Verengung und Dyspareunie reduzieren.
Level of Evidence 2b	Literatur: ²⁷
Statement	Eine Aussage über die Wirkung der topischen Applikation von α -tocopherol oder oraler hydrolytischer Enzyme auf die akute Entzündungsreaktion kann aus methodischen Gründen nicht getroffen werden.
Level of Evidence 2b	Literatur: ^{8, 27}

11.1.1 Hintergrund

Gemessen an der Häufigkeit und Schwere der radiogenen Nebenwirkungen an der Vagina wurden nur sehr wenige Studien zu deren Prävention durchgeführt. Diese Studien basieren meist auf geringen Fallzahlen, liegen z.T. zeitlich sehr weit zurück und sind vor allem aufgrund methodischer Schwächen nur begrenzt aussagekräftig.

Die topische Anwendung von Östrogen und Tocopherol sowie die prophylaktische Einnahme von hydrolytischen Enzymen (Wobe-Mugos®) ist in jeweils einer prospektiven, kontrollierten und z.T. randomisierten Studie untersucht worden ^{6,18,24}..

Der Einsatz von vaginalen Dilatoren zur Prophylaxe von Vaginalstenosen, deren Empfehlung mittlerweile international als Standard gilt, beruht primär auf einer kleinen retrospektiven Arbeit mit historischer Kontrollgruppe ⁹.

11.1.1.1 Akute Vaginitis

Tocopherol

Die prophylaktische topische Anwendung von Tocopherol (Vitamin E) wurde in einer neueren prospektiven Studie mit Kontrollgruppe (33 Pat. vs. 29 Pat.) untersucht. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil hinsichtlich eines vaginalen Toxizitäts-Scores und der histologischen Befunde mit signifikant weniger Zeichen der Entzündung und Akanthose ¹².

Hydrolytische Enzyme

In einer prospektiv randomisierten Studie war bei Patientinnen mit Cervix-Ca. (60 Pat. vs. 60 Pat. ohne Prophylaxe) die prophylaktische Wirkung von hydrolytischen Enzymen (Wobe-Mugos®) auf die akuten radiogenen Nebenwirkungen untersucht worden. Abgesehen von den urogenitalen Nebenwirkungen waren auch die vaginalen Reaktionen ab Woche 5 signifikant geringer ausgeprägt als in der Vergleichsgruppe. Der maximale Ausprägungsgrad der Reaktionen war ebenfalls geringer, aber ohne statistische Signifikanz ⁸.

11.1.1.2 Vaginale Spätfolgen

Östrogen

Eine randomisierte Studie (44 vs. 49 Pat. in Placebo-Gruppe) von 1971 untersuchte die prophylaktische Wirkung von topischem Östrogen auf vaginale Spätfolgen. Die Patientinnen zeigten einen signifikanten Vorteil hinsichtlich atrophischer Schleimhautveränderungen, Vaginalverkürzungen und Symptomen einer Dyspareunie. Für vaginale Blutungen ergab sich kein Unterschied ²².

Dilatation

In einer retrospektiven Studie mit einer historischen Kontrollgruppe (jeweils 35 Patientinnen) war die regelmäßige Anwendung eines individuellen Vaginalstents über 1 Jahr mit der Wiederaufnahme von regelmäßigem Geschlechtsverkehr nach Abschluss der Radiatio verglichen worden. (Gemäß Richtlinien der Klinik unterschiedliche Empfehlungen im Verlauf der Zeit). Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil für den Vaginalstent hinsichtlich späterer Vaginalschrumpfung (Reduktion der Vaginal-Abmessungen bei 11% vs. 57% der Patientinnen, $p=0.007$)⁹. Auch in einer prospektiven Studie mit 89 Patientinnen konnte durch die regelmäßige Anwendung eines individualisierten Dilatators ein signifikanter Anstieg der medianen Vaginallänge vor allem während des frühen follow-up verzeichnet werden¹⁸.

Die Verwendung eines Dilatators während oder unmittelbar nach der Radiotherapie kann aufgrund möglicher psychischer Beeinträchtigungen, (geringer) Verletzungsgefahr in der Entzündungsphase¹⁶ sowie fehlender Evidenz nicht empfohlen werden²⁰. Da die Akzeptanz durch die Patientinnen gering ist, konnte in neueren Arbeiten gezeigt werden, dass „psycheducational groups“ die Compliance erhöhen können^{6,18,24}.

In einer aktuellen retrospektiven Arbeit (100 Pat.) wurden die klinischen Faktoren, die mit vaginalen Nebenwirkungen verbunden sind, untersucht. Neben der Auswertung von Symptomen und klinischen Befunden, wurden die Patientinnen bezüglich sexueller Dysfunktion und Dilatator-Gebrauch telefonisch interviewt. Ein Dilatator Einsatz von weniger als 2-3x / Woche (sowie Alter unter 50 Jahren und eine bestrahlte Länge von mehr als 5 cm bei der Brachytherapie) waren signifikante Prädiktoren für die Ausbildung einer vaginalen Stenose¹. Eine weitere retrospektive Studie (480 Pat) verglich die schweren Grad 3/4- Nebenwirkungen (CTCAE, 4.0) bei Radiochemotherapie versus alleiniger Radiotherapie beim Cervix-Ca. (Diese waren signifikant erhöht mit einer 3-Jahres Wahrscheinlichkeit von 35% vs. 20%). Eine Dilatator-Anwendung von weniger als 2-3x/Woche (sowie Alter) waren auch hier signifikant assoziiert mit vermehrter Toxizität¹³.

Mitomycin C

In einer prospektiven Serie (16 Pat vs. 15 Pat. ohne Prophylaxe) hatte die prophylaktische lokale Applikation von Mitomycin C am Scheidenstumpf (Einlage einer mit Mitomycin/Wasserlösung getränkten Gaze für ca. 4 Minuten, 2 und 4 Wochen nach RT-Ende) keine Auswirkung auf die Länge der Vagina. Allerdings kamen komplette Stenosen in der Mitomycin-Gruppe seltener vor²⁷. (Dieser Effekt könnte ggf. auch auf die Dehnung im Rahmen der Speculum-Untersuchung zurückzuführen sein).

11.1.1.3 Dosisreduktion an der Vagina

Ein neuer Ansatz der Prophylaxe, die Dosisreduktion an der Vagina, wurde in einer ersten Studie beschrieben: Durch den Einsatz eines Vaginaldilatators bei der Radiochemotherapie (IMRT) des Analkarzinoms konnte bei zehn Patientinnen die mittlere Dosis an der Vagina um durchschnittlich 5,5 Gy reduziert werden⁷.

11.2 Therapie der radiogenen Vaginitis und Stenose

	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Es gibt Hinweise, dass Spülungen mit Benzydamin bei der Behandlung der akuten radiogenen Vaginitis wirksam sein können. Ebenso konnten lokale Östrogen Applikationen die (späte) Schleimhaut-Atrophie vermindern sowie entsprechende Beschwerden verbessern.
Level of Evidence 2b, 3b	
Statement O	In Einzelfällen war bei seit Jahren bestehender kompletter Vaginalokklusion eine regelmäßige digitale Dilatation mit einer Östrogen-Creme erfolgreich bzw. konnten bei einem Mädchen vaginale Strikturen mit topischer Mitomycin-Applikation gelöst werden.
Level of Evidence 4	
Empfehlungsgrad B	Bei anhaltenden vaginalen Ulcera bzw. Nekrosen kann die hyperbare Sauerstofftherapie in Betracht gezogen werden.
Level of Evidence 4	
Empfehlungsgrad B	Bei Versagen der konservativen Maßnahmen sind erfolgreiche operative Prozeduren zur Behandlung der vaginalen Stenose im Rahmen von Beckenfibrosen beschrieben.
Level of Evidence 4	
	Literatur Lokal Benzydamin, Östrogen: 2,7,14,21,29 Dilatation, lokal Mitomycin C: 5,23,30 HBO: 11,25,26 OP: 3,17

11.2.1 Hintergrund

Wie bereits bei der Prophylaxe beschrieben, wurden auch zur Therapie der radiogenen Nebenwirkungen an der Vagina nur sehr wenige Studien durchgeführt. Diese Arbeiten basieren auch hier meist auf geringen Fallzahlen, liegen z.T. zeitlich sehr weit zurück und sind vor allem aufgrund methodischer Schwächen nur begrenzt aussagekräftig.

Die höchste Evidenz besteht für die topische Applikation von Benzydamin, basierend auf 2 prospektiv randomisierten Studien zur Therapie der akuten Vaginitis. Allerdings sind die Patientenzahlen zu gering, als dass eine generelle Empfehlung ausgesprochen werden könnte ¹⁰.

Darüber hinaus sind lediglich retrospektive Fallberichte zum therapeutischen Einsatz von Dilatation, lokal appliziertem Mitomycin C, hyperbarer Sauerstofftherapie und von operativen Maßnahmen zu finden.

11.2.2 Therapie

11.2.2.1 Akute Vaginitis

Benzydamin

In zwei randomisierten, Placebo kontrollierten Studien mit insgesamt 30 bzw. 36 Patientinnen ist die Wirkung von Benzydaminspülungen bei akuter radiogen bedingter Vaginitis untersucht worden. In beiden Arbeiten waren die Benzydamin-Gruppen den Placebo-Gruppen signifikant überlegen, wobei neben den klinischen Befunden auch subjektive Beschwerden beurteilt worden waren ^{2,29}.

11.2.2.2 Vaginale Spätfolgen

Östrogen

Pitkin et al. untersuchten bereits 1965 den Einfluss von topischem Estriol auf die radiogenen Nebenwirkungen der Vagina ²¹. Bei den 38 Patientinnen zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Histo-Grades (d.h. der Epitheldicke) im Vergleich zu den sieben Patientinnen in der Placebo-Gruppe. Auch eine Besserung von Beschwerden, wie Blutung und vaginaler Ausfluss und Dyspareunie, war bei der überwiegenden Mehrheit der Fälle eingetreten.

Dilatation

In einer retrospektiven Serie sollten fünf Patientinnen mit langjähriger kompletter Vaginalokklusion 2x täglich (über 6-8 Wochen) unter Verwendung einer östrogenhaltigen Creme digitalen Druck auf den Introitus ausüben ²³. Nach 6-8 Wochen resultierte eine deutliche Besserung bei allen Patientinnen hinsichtlich der vaginalen Abmessung (mindestens 10x3cm), wobei alle in der 6. Woche wieder Geschlechtsverkehr aufgenommen hatten.

Mitomycin C

Einem Einzelfallbericht zufolge, konnten bei einem Mädchen die vaginalen Strikturen bei Z. n. Brachytherapie mit topischer Mitomycin-Applikation erfolgreich behandelt werden ⁵.

Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO)

In einem Bericht zu 14 Patientinnen mit vaginalen Radionekrosen (mit oder ohne rektovaginalen Fisteln), die nach mindestens 3 monatiger konservativer Therapie nicht abgeheilt waren, zeigten 13 Patientinnen eine deutliche Besserung oder Abheilung innerhalb von 8 Wochen nach der HBO-Therapie. Nur eine Patientin mit ausgedehnten Nekrosen der Bauchwand und des Sakrums hatte einen progredienten Verlauf ³⁰. In zwei weiteren Arbeiten (jeweils fünf entsprechende Patientinnen) konnten langwierige vaginale Ulcera bzw. Fisteln durch eine HBO-Therapie deutlich gebessert werden ^{11,25}.

Operation

In zwei Arbeiten wurden die Erfahrungen mit operativen Maßnahmen (Spalthauttransplantation) bei 12 bzw. 6 Patientinnen mit ausgeprägter Vaginalstenose berichtet ^{3 17}. Eine gute „vaginal/sexual function“ resultierte bei 11 von 12 (1x zufrieden) bzw. bei 4 von 6 Patientinnen, während bei 2 Patientinnen bei mangelhafter Wundheilung eine Re-Stenosierung eingetreten war.

Bypass-OP bei begleitender Gefäßerkrankung

In einem Fallbericht wurde eine 53 jährige Patientin (starke Raucherin mit Gefäßerkrankung und zunehmender claudicatio) mit vulvo-vaginaler Nekrose nach Radiochemotherapie eines Vulva-Ca vorgestellt. Nach beidseitiger aorto-femoraler Bypass-OP waren auch die vaginalen Nekrosen abgeheilt ¹⁵.

Literatur

1. Bahng AY, Dagan A, Bruner DW, et al (2012) Determination of prognostic factors for vaginal mucosal toxicity associated with intravaginal high-dose rate brachytherapy in patients with endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;82:667-73.
2. Bentivoglio G, Diani F (1981) Use of topical benzydamine in gynecology. *Clin Exp Obstet Gynecol*;8:103-10.
3. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, et al (1983) Delayed vaginal reconstruction in the fibrotic pelvis following radiation or previous reconstruction. *Obstet Gynecol*;61:743-8.
4. Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, et al (1999) Vaginal changes and sexuality in women with a history of cervical cancer. *N Engl J Med*;340:1383-9.
5. Betalli P, De Corti F, Minucci D, et al (2008) Successful topical treatment with mitomycin-C in a female with post-brachytherapy vaginal stricture. *Pediatr Blood Cancer*;51:550-2.
6. Brand AH, Do V, Stenlake A (2012) Can an educational intervention improve compliance with vaginal dilator use in patients treated with radiation for a gynecological malignancy? *Int J Gynecol Cancer*;22:897-904.
7. Briere TM, Crane CH, Beddar S, et al (2012) Reproducibility and genital sparing with a vaginal dilator used for female anal cancer patients. *Radiother Oncol*;104:161-6.
8. Dale PS, Tamhankar CP, George D, et al (2001) Co-medication with hydrolytic enzymes in radiation therapy of uterine cervix: evidence of the reduction of acute side effects. *Cancer Chemother Pharmacol*;47 Suppl:S29-34.
9. Decruze SB, Guthrie D, Magnani R (1999) Prevention of vaginal stenosis in patients following vaginal brachytherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*;11:46-8.

10. Denton AS, Maher EJ (2003) Interventions for the physical aspects of sexual dysfunction in women following pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*:CD003750.
11. Feldmeier JJ, Heimbach RD, Davolt DA, et al (1996) Hyperbaric oxygen an adjunctive treatment for delayed radiation injuries of the abdomen and pelvis. *Undersea Hyperb Med*;23:205-13.
12. Galuppi A, Perrone AM, La Macchia M, et al (2011) Local α -tocopherol for acute and short-term vaginal toxicity prevention in patients treated with radiotherapy for gynecologic tumors. *Int J Gynecol Cancer*;21:1708-11.
13. Gondi V, Bentzen SM, Sklenar KL, et al (2012) Severe late toxicities following concomitant chemoradiotherapy compared to radiotherapy alone in cervical cancer: an inter-era analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;84:973-82.
14. Hintz BL, Kagan AR, Gilbert HA, et al (1981) Systemic absorption of conjugated estrogenic cream by the irradiated vagina. *Gynecol Oncol*;12:75-82.
15. Hoffman KE, Horowitz NS, Russell AH (2007) Healing of vulvo-vaginal radionecrosis following revascularization. *Gynecol Oncol*;106:262-4.
16. Hoffman MS, Wakeley KE, Cardosi RJ (2003) Risks of rigid dilation for a radiated vaginal cuff: two related rectovaginal fistulas. *Obstet Gynecol*;101:1125-6.
17. Hyde SE, Hacker NF (1999) Vaginal reconstruction in the fibrotic pelvis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*;39:448-53.
18. Jeffries SA, Robinson JW, Craighead PS, et al (2006) An effective group psychoeducational intervention for improving compliance with vaginal dilation: a randomized controlled trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;65:404-11.
19. Kirchheiner K, Fidarova E, Nout RA, et al (2012) Radiation-induced morphological changes in the vagina. *Strahlenther Onkol*;188:1010-7.
20. Miles T, Johnson N (2010) Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*:Cd007291.
21. Pitkin RM, Bradbury JT (1965) The effect of topical estrogen in irradiated vaginal epithelium. *Am J Obstet Gynecol*;92:175-82.
22. Pitkin RM, VanVoorhis LW (1971) Postirradiation vaginitis. An evaluation of prophylaxis with topical estrogen. *Radiology*;99:417-21.
23. Poma PA (1980) Postirradiation vaginal occlusion: nonoperative management. *Int J Gynaecol Obstet*;18:90-2.
24. Robinson JW, Faris PD, Scott CB (1999) Psychoeducational group increases vaginal dilation for younger women and reduces sexual fears for women of all ages with gynecological carcinoma treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;44:497-506.
25. Safra T, Gutman G, Fishlev G, et al (2008) Improved quality of life with hyperbaric oxygen therapy in patients with persistent pelvic radiation-induced toxicity. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*;20:284-7.
26. Safran H, Suntharalingam M, Dipetrillo T, et al (2008) Cetuximab with concurrent chemoradiation for esophagogastric cancer: assessment of toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;70:391-5.
27. Sobotkowski J, Markowska J, Fijuth J, et al (2006) Preliminary results of mitomycin C local application as post-treatment prevention of vaginal radiation-induced morbidity in women with cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*;27:356-8.
28. Velaskar SM MR, Mahantashetty U, Badakare JS et al. (2007) Use of indigenous vaginal dilator in radiation induced vaginal stenosis. *Indian J Occup Ther*;39:4.
29. Volterrani F, Tana S, Trenti N (1987) Topical benzydamine in the treatment of vaginal radiomucositis. *Int J Tissue React*;9:169-71.
30. Williams JA, Clarke D, Dennis WA, et al (1992) The treatment of pelvic soft tissue radiation necrosis with hyperbaric oxygen. *Am J Obstet Gynecol*;167:412-5.

Haut

Ulrike Höller, Carmen Loquai, Selma Ugurel

Die akute Radiodermatitis (RD) ist eine häufige, meist gering ausgeprägte unerwünschte Wirkung der Strahlentherapie. Das klinische Bild besteht aus Erythem mit Überwärmung, Juckreiz, Brennen und Schmerz. Im weiteren Verlauf kann eine trockene Schuppung auftreten, oder es kann, insbesondere in den Hautfalten (Intertrigines), zu einer Blasenbildung und Erosion bis hin zur Ulzeration kommen. Die Hautpflege und spezifische Therapie soll das Wohlbefinden der Patientinnen und Patienten unter Strahlentherapie verbessern, das Auftreten einer Strahlenreaktion an der Haut verhindern bzw. Stärke und Ausprägung der Radiodermatitis vermindern, sowie die Symptome und Folgen bei Eintreten einer Radiodermatitis mildern und zur Abheilung bringen. Es gibt eine Vielzahl von Pflegehinweisen zur Prophylaxe, sowie eine große Zahl von Behandlungsmöglichkeiten bei Eintreten einer Radiodermatitis. Entscheidend ist, dass der Patient/die Patientin eindeutige und von Seiten der verschiedenen Fachdisziplinen innerhalb der behandelnden Institution gleichlautende Empfehlungen bekommt.

11.3 Prophylaxe der Radiodermatitis (RD)

	Empfehlung
Empfehlungsgrad A O A	Haut und Haare sollen mit oder ohne Seife gewaschen werden. Die Haut soll mit harnstoffhaltigen Cremes ohne allergisierende Substanzen (z.B. Duftstoffe, pflanzliche Inhaltsstoffe) gepflegt werden. Deodorantgebrauch und Auftragen einer Creme oder Lotion direkt vor Bestrahlung kann erlaubt werden. Die topische Anwendung von Trolamin (Biafine Emulsion[®]), Aloe vera oder Sucralfat, sowie die orale Gabe von Acetylsalicylsäure oder Sucralfat wird mangels Effektivität nicht empfohlen.
Level of Evidence 1b - 2b Good clinical practice	Literatur: Waschen: [49,60] Deodorant: [4,14,56] Trolamin: [11,20,55] Aloe vera-Gel: [17,40,44,61] Sucralfat: [9,10,22,27,59] Acetylsalicylsäure: [39]
Empfehlungsgrad B	Calendula Creme reduziert im Vergleich zu Trolamin (Biafine Emulsion[®]) Stärke, Ausprägung und Symptome der Radiodermatitis und kann eingesetzt werden, jedoch muss das Potential dieses Pflanzenstoffes zur Auslösung einer Kontaktallergie berücksichtigt werden. Puder sollte wegen austrocknender und verklebender Eigenschaften nicht angewandt werden. Mometasonfuroat 0,1% Creme reduziert die Symptomatik (Brennen und Juckreiz), möglicherweise auch den Schweregrad des Erythems (widersprüchliche Daten). Es kann eingesetzt werden, bei länger dauernder Anwendung ist das Risiko einer Hautatrophie zu bedenken. Prophylaktische silberhaltige Nylonverbände können im Vergleich zu einer Therapie mit Sulfadiazin-Creme den Schweregrad der Radiodermatitis am Perineum reduzieren. Die Wirksamkeit scheint von der Art der Anwendung abhängig zu sein.
Level of Evidence 1b - 2b	Topische Steroide [3,16,33,41,51,53] Calendula-Creme: [44] Nylonverband [36,58]
Empfehlungsgrad O	Topische Prophylaxe: Für Beclomethason Dipropionate Spray, Dexpanthenol, MA 5065D (Xclair[®]), Thetacream[®], RayGel[®], Ureadin[®], Formula A[®], No Sting Film[®], Silymarinhaltige Creme sowie Silbersulfadiazin-Creme 1% kann aus methodischen Gründen die Wirksamkeit weder nachgewiesen noch ausgeschlossen werden. Eine Empfehlung ist nicht möglich.

A	Die topischen Kortikosteroide Methylprednisolon 0,1% Creme, Betamethason 0,1% Creme zeigten keinen Effekt auf die Radiodermatitis und können nicht empfohlen werden.
B	Es kann keine Aussage getroffen werden hinsichtlich eines Vorteils von Puder im Vergleich zu Creme, jedoch sind Puder-Formulierungen aufgrund ihrer ungünstigen Eigenschaften für die topische Therapie in der Regel nicht zu empfehlen.
O	Systemische Prophylaxe: Für Wobe-Mugos®, Zink und Pentoxifyllin kann eine Wirksamkeit weder nachgewiesen noch ausgeschlossen werden, eine Empfehlung ist nicht möglich.
Level of Evidence 2b – 4b	Topische Therapie [2,13,18,21,23,25,31,32,42,43,46-48,52] Systemische Therapie [1,5,15,24,30,39]

11.3.1 Hintergrund

11.3.1.1 Methodische Aspekte

Zahlreiche Phase 2- und einige Phase 1-Studien wurden zur Prophylaxe und in geringerer Zahl zur Therapie der akuten Radiodermatitis durchgeführt. Dennoch kann aus methodischen Gründen nur über wenige Substanzen eine Aussage getroffen werden. Häufig wurde eine Substanz X im Vergleich zu einer Substanz Y, die als unwirksam oder als Standardtherapie eingestuft wurde, untersucht anstatt gegen ein Placebo, das die Trägersubstanz enthält und identisch aussieht. Selten wurden die folgenden Forderungen erfüllt: Prädefinition der Endpunkte in Bezug auf Zeitpunkt der Evaluation und auf untersuchten Schweregrad, Berücksichtigung der Interrater-Validität des klinischen Endpunktes Erythem / Radiodermatitis, einfache oder doppelte Verblindung, Darstellung der Randomisationsmethode und Prüfung der Compliance. Wenige Studien erfüllten die Kriterien einer 1b-Studie, d.h. intent to treat-Analyse, ausreichende Gruppengröße, Berücksichtigung der Ko-Faktoren, homogene Patienten- und Therapiecharakteristika bzw. Adjustierung für Imbalancen.

11.3.2

Prophylaxe

Basismaßnahmen

Wesentliche Grundlage der Prophylaxe der Radiodermatitis ist die Reduktion des oberflächlichen Zellverlustes. Dies kann durch weite, nicht abschließende, nicht scheuernde, luftdurchlässige Kleidung unterstützt werden. (LoE V). Duschen und normales Waschen mit vorsichtigem Abtrocknen wird empfohlen (s.u.) (LoE Ib-IIb). Dagegen soll auf lange, heiße Duschen, Vollbäder, Schwimmen und Saunabesuche verzichtet werden. Pflaster dürfen nicht im Bestrahlungsfeld aufgeklebt werden. Dünne Applikation von Lotionen, Puder und Deodorant ist auch vor der täglichen Bestrahlung akzeptabel (s.u.).

Pflege mit Basiscreme oder Lipolotion unter Zusatz von Urea (2-5%) ohne allergisierende Substanzen (Duftstoffe, pflanzliche Inhaltsstoffe) wird entsprechend allgemeingültiger dermatologischer Empfehlungen angeraten (good clinical practice).

Waschen, Deodorant, Hautpflege

Das traditionelle Waschverbot schränkt das Wohlbefinden der Patienten ein und kann sie im sozialen Kontakt verunsichern. In einer randomisierte Studie führte das Waschen der Haut mit oder ohne Seife nicht zu vermehrtem Erythem und reduzierte feuchte Desquamation in Hautfalten [49]. Ebenso führte Haarewaschen nicht zu verstärktem Erythem [60]. Ein normales Waschen der Haut und Haare unter Anwendung von pH-neutraler Seife (Syndet) ist möglich.

Für die häufige Empfehlung, vor der Bestrahlung keine Cremes, Puder oder Lotionen auf die Haut aufzutragen, gibt es wenig Evidenz. Burch et al. [4] untersuchten die Dosiserhöhung in der Haut nach Auftragen von (zum Teil metallhaltigen) Deodorants, Puder und Lotionen. Die absolute Dosiserhöhung im Hautniveau betrug für Deodorant durchschnittlich 1,7% (5x5 cm-Feld) bzw. 0,9% (25x25 cm -Feld) (maximale 2,4% bzw. 0,9%), für Lotionen durchschnittlich 2,4% bzw. 0,5% (maximal 5,4% bzw. 1%) und Puder maximal 0,3 bzw. 0,2%. In einer kleineren Nicht-Unterlegenheitsstudie konnte kein nachteiliger Effekt von Deodorantgebrauch nachgewiesen werden [56]. Die Patientinnen und Patienten können ihre gewohnte Hautpflege fortführen ohne eine verstärkte Hautreaktion befürchten zu müssen.

In einer sehr kleinen Studie wurde die Präferenz der Patienten von Creme- versus Puderpflege (rechte versus linke Halsseite) untersucht Schreck et al. [52]. Ein Unterschied wurde nicht gefunden. Puder-Formulierungen sind aufgrund ihrer ungünstigen Eigenschaften (austrocknend und verklebend) für die topische Therapie aus heutiger dermatologischer Sicht allgemein nicht zu empfehlen.

Trolamin

Trolamin (Biafine®) ist eine Öl-in-Wasser Emulsion Sie enthält die Substanzen Paraffin, Stearinsäure, Monopalmistostearat von Ethylenglykol, Propylenglykol, Perhydrosqualen, Avocadoöl, Cetypalmitat, Trolamin- und Natriumalginat, Trolamin, Aromastoffe, Konservierungsmittel E217, E219, E202, und gereinigtes Wasser.

In einer offen kontrollierten Phase III-Studie, die Trolamin (Biafine Emulsion®) mit der Standardtherapie des jeweiligen Prüfzentrums verglich, wurden weder eine Reduktion des maximalen Schweregrads, noch der Zeit bis zum Auftreten, noch der Dauer der Radiodermatitis $\geq$ G2 gefunden [11]. In der Vergleichsgruppe erhielten 16% keine Therapie, 31% Aquaphor®, 34% Aloe vera-Gel und 19% der Patientinnen eine sonstige Therapie. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam eine große Phase III-Studie mit 506 Kopf-Hals-Tumor-Patienten, die ebenfalls Trolamin mit der Standardtherapie des Zentrums verglich [20]. Diese Ergebnisse einer mangelnden Effektivität des Präparates

Trolamin werden gestützt durch eine große Phase III-Studie, in der in der Trolamin-Therapiegruppe signifikant häufiger und stärker ausgeprägte Radiodermatitiden auftraten als in der Calendula-Creme-Gruppe [44].

Calendula

In einer großen Phase II-Studie reduzierte eine Calendula-Extrakt-haltige Creme (Boiron Ltd, Levallois-Perret, Frankreich) sowohl das Erythem G 2-3 als auch den Schmerz durch Radiodermatitis signifikant im Vergleich zu Trolamin-Creme. Die Creme wurde von den Patientinnen jedoch als schwer applizierbar beurteilt [44]. Es bleibt auf Grund des Studiendesigns (Verzicht auf Trägersubstanz als Placebogruppe) offen, ob der Calendula-Extrakt oder eine andere Substanz in der untersuchten Creme das wirksame Agens war. Bei topischer Anwendung von Calendula officinalis L. (=Garten-Ringelblume) muss das Potential dieser Substanz zur Auslösung einer Kontaktallergie berücksichtigt werden.

Aloe vera

Aloe vera Gel (Fruit of the Earth™) besteht aus Aloe vera Extrakt, Triethionalamin, (Triolamin) d-alpha Tocopherol (Vitamin E), Carbomer, EDTA, Methylparaben und Imdazolidinyl-Urea [40].

Aloe vera Gel (Fruit of the Earth™) wurde in drei kontrollierten Studien untersucht, versus Placebo oder keine Behandlung (194 Patientinnen, doppel- bzw. einfach-verblindet) [61], versus keine Behandlung (70 Patienten, einfach verblindet) [40] oder Basiscreme (aqueous cream) (208 Patientinnen, offen kontrolliert) [17]. Für keinen der verschiedenen Endpunkte (Schweregrad, Zeit bis zum Auftreten der Radiodermatitis, Dauer der Radiodermatitis, Juckreiz, Schmerz, trockene Schuppung) konnte ein protektiver Effekt von Aloe vera Gel nachgewiesen werden. Trockene Schuppung und Schmerz traten sogar signifikant häufiger unter Aloe vera Gel auf als in der Kontrollgruppe [17].

Sucralfat

Sucralfat ist ein Aluminiumsalz von Saccharosesulfat, das im Experiment regenerative Prozesse der Haut und die Wundheilung unterstützt, u.a. durch Erhöhung des Prostaglandins und des epidermal growth factors, sowie der Hemmung von γ -Interferon und Interleukin-2 [9,27].

Drei kleine, prospektive Studien, in denen die Patienten einen Seitenversuch durchführten (jeweils eine Seite mit Substanz A oder B behandelt), untersuchten die topische Sucralfat-Therapie versus keine Therapie mit widersprüchlichen Ergebnissen [9,10,27]. Eine große, einfach (unbehandelte Patienten) bzw. doppelt verblindete Studie, untersuchte Sucralfat-Creme versus keine Behandlung versus Basiscreme („aqueous cream“) in einer sorgfältig strukturierten Studie, die sich durch Berücksichtigung der Interobserver-Varianz und der Kofaktoren für den Endpunkt sowie eine intention to treat-Analyse auszeichnet [59]. Für den primären Endpunkt, maximaler Grad der Radiodermatitis in Woche 5, war die Sucralfat-Creme nicht überlegen, lediglich die trockene Schuppung war nach Sucralfatcreme signifikant geringer als nach Basiscreme („aqueous cream“) oder Verzicht auf jegliche Prophylaxe (mittlerer Grad 0,38 versus 0,45 versus 0,62 p=0,04). Auch Sucralfat per os scheint ineffektiv zu sein [22].

Topische Kortikosteroide

Das potente Steroid Mometasonfuroat als Creme-Formulierung reduziert Brennen und Juckreiz nach Angaben der Patienten (validierte Fragebögen) [35]. In einer kleineren Studie mit objektiver Messung des Erythems war der Schweregrad des Erythems

reduziert [3]. Dies konnte in einer Placebokontrollierten großen Phase III-Studie nicht bestätigt werden, möglicherweise aus methodischen Gründen (nicht-standardisierte Beurteilung der Radiodermatitis, niedrige Zahl an G2 oder 3 Radiodermatitis, Gruppenimbancen durch unterschiedliche Fraktionierung nicht ausgeschlossen) [33]. In drei kleinen, randomisierten, mit einer Ausnahme [53] verblindeten Studien wurden topische Kortikosteroide unterschiedlicher Potenz (Beclomethason Spray, Betamethason 0,1% Creme und Methylprednisolon 0,1% Creme 0,1%) untersucht im Vergleich zu als unwirksam postulierten Substanzen, d.h. Dexpanthenol, Petrolatum, oder keine Behandlung [41,51,53]. Beclomethason ergab widersprüchliche Ergebnisse: Beclomethason-Spray konnte die feuchte Desquamation in der Hochrisikoregion Axilla reduzieren [53]. Die Aussagekraft der Studie wird jedoch durch die kleine Patientenzahl und das Fehlen einer Placebo-Kontrolle eingeschränkt. Die Ergebnisse einer weiteren kleinen Studie sind auf Grund sehr unterschiedlicher RT-Technik und RT-Dosis und damit sehr unterschiedlichem RD-Risiko schwer zu interpretieren [41]. Während der Beobachtungsphase wurden in keiner der Studien die befürchteten unerwünschten Wirkungen einer länger andauernden Steroidtherapie beobachtet, jedoch sind die Nachbeobachtungszeiten für eine Beurteilung dieser Nebenwirkungen als zu kurz anzusehen.

Topische spezifische Zubereitungen

In mehreren kleinen Studien wurden spezifische Substanzen zur topischen Prophylaxe geprüft. Für Dexpanthenol [25], MA 5065D (Xclair®) [21,46], Thetacream® [48], sowie RayGel® [32] war eine Wirksamkeit nicht erkennbar. Ureadin® [42], Formula A® (Opuntia ficus india, Olea europeae, Capparis spinosa) [47], Silymarinhaltige Creme [2] sowie Silbersulfadiazin-Creme 1% (SSD) [18] reduzierten die RD. In einer größeren, Placebo-kontrollierten Studie verzögerte Hyaluronsäure das Auftreten der RD G2 um eine Woche [23]. Eine Phase III-Studie, die Hyaluronsäure-Creme mit Petrolatum-Gel im Halbseitenversuch verglich, wurde wegen Ineffektivität der Hyaluronsäure-Creme vorzeitig abgebrochen [43].

Die einzige Studie (Phase I) zur Prophylaxe der Alopezie unter Radiatio wurde mit Tempol, einem Nitroxid mit antioxidativer Wirkung durchgeführt. Die Applikation ist aufwendig und scheint für die Wirksamkeit entscheidend zu sein [31].

Aus methodischen Gründen kann für alle diese Substanzen eine Wirksamkeit zurzeit weder angenommen noch ausgeschlossen werden, eine Aussage ist aufgrund der Studienlage nicht möglich (siehe Evidenztabelle im Methodenreport). Viele dieser Präparate enthalten Substanzen mit allergisierendem Potential.

Mechanischer Schutz – Verband

In einer offen kontrollierten Studie, in der die Patientinnen ihre eigene Kontrolle darstellten, wurde die Auflage eines Verbandes (No Sting Film®) zur Prophylaxe der Radiodermatitis untersucht. Die Inzidenz und die Zeit bis zur Abheilung der feuchten Desquamation (komplexer Endpunkt aus Prophylaxe und Therapie der Akutreaktion) konnte reduziert werden [13]. Auf Grund der kleinen Patientenzahl und der multiplen Kofaktoren ist die Wirksamkeit jedoch nicht sicher beurteilbar.

Ein prophylaktischer silberhaltiger Verband (silver nylon dressing) konnte in einer kleinen Studie mit Analcarcinom- und Rektumcarcinompatienten, die ein hohes Radiodermatitisrisiko in der Perinealregion haben, den Schweregrad der Radiodermatitis im Vergleich zu Sulfadiazin Creme reduzieren. Die Wirksamkeit wird von der richtigen Applikation auf die Haut (angepasste Unterwäsche) bestimmt, eine Einschätzung dieser Maßnahme von Seiten der Patienten wird nicht berichtet .

Systemische Prophylaxe – orale Medikation

In einer großen, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie wurde gezeigt, dass die Gabe von Acetylsalicylsäure über ein Jahr weder die Akut- noch die Spätreaktion der Radiodermatitis beeinflusst [39].

Wobe-Mugos®, ein proteolytisches Enzympräparat, das Papain, Trypsin und Chymotrypsin enthält, wurde in zwei randomisierten Studien bei Kopf-Hals-Tumor-Patienten bzw. primärer Strahlentherapie von Zervixkarzinom-Patientinnen, sowie in einer doppelblinden Placebo-kontrollierten kleinen Studie untersucht [5,15,30]. Letztere Studie zeigte keinen Hinweis auf einen Nutzen des Präparates, in ersteren beiden Studien war die akute Radiodermatitis signifikant geringer ausgeprägt. Wegen der offenen Kontrollgruppe und nicht nachvollziehbarer Randomisation [5,15], sowie der kleinen Patientenzahl [30] kann die Wirksamkeit von Wobe-Mugos® nicht beurteilt werden.

Pentoxifyllin wurde zur Prophylaxe der akuten Radiodermatitis und der „Weichgewebsläsion“ (nach Dion), die Mukositis, Teleangiektasie, Fibrose, Ulcus und Atrophie umfasst, eingesetzt [1]. Die Weichgewebsläsion, nicht aber die akute Radiodermatitis war unter Pentoxifyllin signifikant geringer ausgeprägt. Auf Grund des komplexen Endpunktes und inkompletter Statistik kann die Wirksamkeit nicht beurteilt werden.

11.4 Therapie der akuten Radiodermatitis

	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Therapie der mäßig ausgeprägten Radiodermatitis (Erythem, Juckreiz, Schmerz) soll symptomatisch erfolgen mit kühlenden Maßnahmen: - z.B. feuchte Umschläge mit nicht traumatisierenden Kompressen und antiseptischer Lösung (2-3x/Tag für 20 Min) - steroidhaltige Cremes Die feuchte Desquamation sowie auch das chronische Strahlenulcus (siehe 1.3) werden nach den allgemeinen Regeln der Wundversorgung behandelt. Als geeignete Verbandstoffe gelten trockene Wundverbände (wirkstofffreie Fettgazen, Schaumstoffe aus z.B. Polyurethan, Calciumalginatwatten bzw. -kompressen) und feuchte Wundverbände (Hydrogele, Hydrokolloide und hydroaktive Verbände). Ein genereller Vorteil von Wundauflagen, die eine feuchte Wundbehandlung ermöglichen, ist belegt. Aus der Behandlung venöser Ulcera besteht zudem Evidenz, dass die Schmerzhaftigkeit der Wunde unter hydrokolloidalen und Schaumstoff-Wundverbänden geringer ausgeprägt ist. Eine prinzipielle Überlegenheit einer bestimmten Wundaufgabe gegenüber anderen wurde bislang nicht gefunden. Die Applikation differenter externer Substanzen (Wirkstoffe) beinhaltet gegenüber einer optimierten Lokaltherapie mit den oben angegebenen Mitteln die Gefahr der Hemmung der Wundheilungsvorgänge und der zusätzlichen Sensibilisierung gegen deren Inhaltsstoffe bzw. die Auslösung einer kontaktallergischen Reaktion. Sie sollte deshalb nur gezielt und zeitlich befristet zum Einsatz kommen (z.B. Antiseptika bei Infektionsverdacht). (Schaum-)Verbände können während der Bestrahlung belassen werden. Gentianaviolett-Lösung sollte für die feuchte Desquamation nicht eingesetzt werden, Eosin-Lösung kann eingesetzt werden. Hyaluronsäurehaltige Creme wird nicht zur Therapie des Erythems empfohlen
Level of Evidence 1a - 3b	Literatur: [7,19,20,26,28,29] Kapitel „allgemeine Leitlinien zur Wundbehandlung“ der Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris Venosum“, AWMF Nr. 037/009)
Empfehlungsgrad 0	Für Sucralfat-Creme versus Sorbolen-Creme, Honig-Gaze versus Paraffin-Gaze, und Silberbeschichtete Wundaufgabe versus Silber-Sulfadiazin-Creme konnte eine Wirksamkeit weder nachgewiesen noch ausgeschlossen werden. Eine Empfehlung kann nicht erfolgen. Eine Effizienz der low level-Laser-Therapie chronischer Hautulcera unterschiedlicher Genese konnte weder nachgewiesen noch ausgeschlossen werden, war aber in Einzelfällen radiogener Ulcera wirksam und kann in Einzelfällen erwogen werden.
Level of Evidence 2b-3b	Literatur: [6,8,34,45,50,54,57]

11.4.1 Hintergrund

Im Vergleich zur Prophylaxe der Akutreaktion sind nur wenige, überwiegend kleine Studien zur Therapie der Radiodermatitis durchgeführt worden. Sie sind methodisch besonders anspruchsvoll, da die Erstmanifestation der RD (und Beginn der Medikation) interindividuell sehr verschieden und die Rest-Bestrahlungszeit/-dosis ebenso unterschiedlich ist. Das gilt umso mehr, wenn verschiedene Entitäten (z.B. Mamma- und Kopf-Hals-Tumore) zusammengefasst werden. Die Endpunkte reichten von Reduktion von RTOG Grad 3 auf 2 über Zeit bis zum Wundverschluss bis zurzeit bis zur kompletten Abheilung.

11.4.2 Therapie

Für die Therapie der akuten Radiodermatitis, insbesondere der feuchten Desquamation existieren in den behandelnden Institutionen eine Vielzahl von Protokollen. Sieben prospektive, kontrollierte Studien zur Therapie der akuten Radiodermatitis wurden gefunden.

Erythem

Bei Auftreten des Erythems wurde ein Schaumverband im Vergleich zu Basiscreme (aqueous cream) eingesetzt. Aus methodischen Gründen ist die Effektivität nicht beurteilbar [7]. Ein relevanter Einfluss des Verbandes auf die Dosisverteilung im Hautniveau konnte mit Phantommessung und klinischer Beobachtung ausgeschlossen werden.

Eine Öl-in Wasser-Emulsion hatte keinen messbaren Effekt auf die Hauthydratation [19]. In einer großen, placebokontrollierten Phase III-Studie mit objektivierter Evaluation des Endpunktes Radiodermatitis und Erhebung der subjektiven Endpunkte Schmerz und Lebensqualität zeigte hyaluronsäurehaltige Creme gegenüber Placebo keine Reduktion des Erythems am Tag 30 nach Beginn der Intervention [20].

Feuchte Desquamation, Ulcus

Bei feuchter Desquamation zeigte sich in einer größeren Phase III-Studie, dass ein Hydrogelverband einem trockenen Verband nicht überlegen ist, sondern die Heilungszeit verlängert [26]. In dieser Studie wurde im Unterschied zu kommerziell erhältlichen Hydrogelverbänden ein Hydrogel aufgetragen und mit trockenem Verband abgedeckt.

Gentianaviolett war nicht effektiver als ein trockener Wundverband [28] (Phase III). In Deutschland soll Gentianaviolett gemäß dem Neuen Rezeptur-Formularium (NRF) nur als Reinsubstanz Methylrosaniliniumchlorid PhEur verwendet werden. Der Einsatz von Farbstoffen wird allgemein nicht mehr empfohlen, da sie nicht nach aktuellen Standards geprüft sind, toxikologisch relevante Verunreinigungen enthalten und lokal wundheilungshemmend und irritativ wirken [38,37]. Falls ein Farbstoff eingesetzt werden soll, kann Eosin, das schwach antibakteriell und nicht wundheilungshemmend wirksam ist, verwendet werden [38].

Sucralfat-Creme versus Sorbolen-Creme [6], Honig-Gaze versus Paraffin-Gaze [34] und Silberbeschichtete Wundaufgabe (silver nylon dressing) versus Silber-Sulfadiazin-Creme [57] wurden als Therapie der RD Grad 2 untersucht. Aus methodischen Gründen ist eine Wirksamkeit der Prüfsubstanzen weder nachweisbar noch auszuschließen.

Grundprinzipien der Wundversorgung

(modifiziert nach S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum“, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 037/009)

Die Anforderungen an einen optimierten Wundverband sind:

- Reduktion von Schmerz und Juckreiz
- Aufnahme von Wundsekret, ohne die Wunde auszutrocknen
- inertes oder zumindest hypoallergenes bzw. nicht irritatives Material
- größtmögliche Schonung der Wunde beim Wechsel
- Vermeidung der Abgabe von Verbandbestandteilen an die Wunde
- keine Behinderung des Gasaustausches der Wunde (O₂/CO₂)
- Protektion gegenüber physikalischen (Kälte, Wärme, Druck & Zug, Feuchtigkeit, Austrocknung, Strahlung), chemischen und mikrobiellen (Bakterien, Pilze, Viren) Belastungen
- Adaptionsfähigkeit an die in der Wunde herrschenden Wundheilungsphasen
- einfache Handhabbarkeit beim Verbandwechsel
- biologische / ökologische Verträglichkeit

Als derartige Verbandstoffe werden angeboten: trockene Wundverbände (wirkstofffreie Fettgazen, Schaumstoffe aus z.B. Polyurethan, Calciumalginatwatten bzw. -kompressen) und feuchte Wundverbände (Hydrogele, Hydrokolloide und hydroaktive Verbände). Ein genereller Vorteil von Wundauflagen, die eine feuchte Wundbehandlung ermöglichen, ist belegt. Aus der Behandlung venöser Ulcera besteht zudem Evidenz, dass die Schmerzhaftigkeit der Wunde unter hydrokolloidalen und Schaumstoff-Wundverbänden geringer ausgeprägt ist.

Eine prinzipielle Überlegenheit einer bestimmten Wundauflage gegenüber anderen wurde bislang nicht gefunden.

Die Applikation differenter externer Substanzen (Wirkstoffe) beinhaltet gegenüber einer optimierten Lokaltherapie mit den oben angegebenen Mitteln die Gefahr der Hemmung der Wundheilungsvorgänge und der zusätzlichen Sensibilisierung gegenüber Inhaltsstoffen bzw. die Auslösung einer kontaktallergischen Reaktion. Sie sollte deshalb nur gezielt und zeitlich befristet zum Einsatz kommen (z.B. Antiseptika bei Infektionsverdacht).

11.4.3 Therapie des chronischen Radioderms und Ulcus

Chronisches Radioderm

Das chronische Radioderm ist gekennzeichnet durch Trockenheit, Atrophie und verstärkte Verletzlichkeit der Haut, eventuell Teleangiektasienbildung. Eine Fibrosierung der Subcutis und des Bindegewebes manifestiert sich im Laufe von Jahren nach Therapie. Zur Therapie der Fibrose siehe Kapitel „Bindegewebe und Knochen“.

Die Therapie ist symptomatisch:

Vermeiden von mechanischer Reizung und Sonnenexposition, Pflege mit rückfettenden und hautschützenden Cremes (z.B. Basiscreme, evtl. unter Zusatz von Harnstoff).

Bei Juckreiz z.B. harnstoffhaltige/polidocanolhaltige Cremes und ggf. steroidhaltige Cremes für kurze Zeit oder als Intervalltherapie.

Ulcus und Fistel

Das chronische Ulcus und die Fistelbildung sind seltene, gravierende Folgen der Strahlentherapie. Interferon α , hyperbarer Sauerstoff (HBO) und Lasertherapie wurden eingesetzt. Aufgrund der Seltenheit dieser Komplikation gibt es lediglich Fallberichte, kontrollierte Studien fehlen. Da die beschriebenen Patienten entweder über viele Jahre bestehende Hautläsionen hatten oder die Läsionen frustan vorbehandelt wurden, ist eine Wirksamkeit der eingesetzten Methoden wahrscheinlich, wenn auch nicht beweisbar.

Basismaßnahmen

Die Empfehlungen folgen der good clinical practice chirurgischer/dermatologischer Wundversorgung:

Lokale antiseptische Maßnahmen und Wundauflagen entsprechend der Prinzipien der allgemeinen Wundversorgung s.u. 1.2

Konsequente antibiotische Therapie möglicher Superinfektion der Wunde

Vorsichtiges Debridement der nekrotischen Areale. MRT-Diagnostik zur Differenzierung der Nekrose kann hilfreich sein

suffiziente Schmerztherapie

Spezifische Interventionen

Nach Gabe von Interferon α über 6 Monate heilten bei je einem Patienten ein Hautulcus bzw. Fistel, die 30 bis 50 Jahre nach Radiatio beobachtet wurden, ab [12].

Nach HBO wurde in Einzelfällen ein Abheilen des Ulcus beschrieben

Die low level-Lasertherapie (LLT) wird in der Dermatologie für verschiedene Indikationen, z.B. chronische venöse Ulcera, eingesetzt. Der Mechanismus der postulierten Wirksamkeit ist nicht bekannt. Die Effektivität der LLT wird kontrovers beurteilt. In einer systematischen Metaanalyse der Literatur und zwei ausführlichen Literaturrecherchen (allerdings ohne Methodenreport) wurden die Studien der letzten 30 Jahre (kleinere Phase II, zum Teil Placebo-kontrollierte klinische Studien und in vivo-Experimente) gewertet [8,45,54]. Die Metaanalyse differenzierte nicht zwischen experimentellen Studien, die für Nager im Gegensatz zu Schweinen (dem Menschen ähnlicher) positive Effekte der Lasertherapie beschrieben, und klinischen Studien. Das erklärt wahrscheinlich, dass LLT in dieser Analyse die Rate an Wundheilung erhöht und die Dauer bis zur Wundheilung verkürzt [8]. In den Literaturübersichten werden die klinischen Studien kritisch gewertet. Neun von zwölf überwiegend kleinen Phase II-Studien, und insbesondere zwei aktuelle, placebokontrollierte, einfach oder doppelverblindete Studien, konnten keinen Effekt der LLT auf die Wundheilung nachweisen [54].

Ein Fallbericht beschreibt die Abheilung jahrelang bestehender radiogener Ulcera bei drei Patienten [50].

Literatur

1. Aygenc E, Celikkanat S, Kaymakci M, et al. (2004) Prophylactic effect of pentoxifylline on radiotherapy complications: a clinical study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 130:351-6.
2. Becker-Schiebe M, Mengers U, Schaefer M, et al. (2011) Topical use of a silymarin-based preparation to prevent radiodermatitis: results of a prospective study in breast cancer patients. *Strahlenther Onkol* 187:485-91.
3. Bostrom A, Lindman H, Swartling C, et al. (2001) Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study. *Radiother Oncol* 59:257-65.
4. Burch SE, Parker SA, Vann AM, et al. (1997) Measurement of 6-MV X-ray surface dose when topical agents are applied prior to external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38:447-51.
5. Dale PS, Tamhankar CP, George D, et al. (2001) Co-medication with hydrolytic enzymes in radiation therapy of uterine cervix: evidence of the reduction of acute side effects. *Cancer Chemother Pharmacol* 47 Suppl:S29-34.
6. Delaney G, Fisher R, Hook C, et al. (1997) Sucralfate cream in the management of moist desquamation during radiotherapy. *Australas Radiol* 41:270-5.
7. Diggelmann KV, Zytkevich AE, Tuaine JM, et al. (2010) Mepilex Lite dressings for the management of radiation-induced erythema: a systematic inpatient controlled clinical trial. *Br J Radiol* 83:971-8.
8. Enwemeka CS, Parker JC, Dowdy DS, et al. (2004) The efficacy of low-power lasers in tissue repair and pain control: a meta-analysis study. *Photomed Laser Surg* 22:323-9.

9. Evensen JF, Bjordal K, Jacobsen AB, et al. (2001) Effects of Na-sucrose octasulfate on skin and mucosa reactions during radiotherapy of head and neck cancers--a randomized prospective study. *Acta Oncol* 40:751-5.
10. Falkowski S, Trouillas P, Duroux JL, et al. (2011) Radiodermatitis prevention with sucralfate in breast cancer: fundamental and clinical studies. *Support Care Cancer* 19:57-65.
11. Fisher J, Scott C, Stevens R, et al. (2000) Randomized phase III study comparing Best Supportive Care to Biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 97-13. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:1307-10.
12. Gottlob P, Steinert M, Bahren W, et al. (2001) Interferon-gamma in 5 patients with cutaneous radiation syndrome after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:159-66.
13. Graham P, Browne L, Capp A, et al. (2004) Randomized, paired comparison of No-Sting Barrier Film versus sorbolene cream (10% glycerine) skin care during postmastectomy irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58:241-6.
14. Graham PH, Graham JL (2009) Use of deodorants during adjuvant breast radiotherapy: a survey of compliance with standard advice, impact on patients and a literature review on safety. *J Med Imaging Radiat Oncol* 53:569-73.
15. Gujral MS, Patnaik PM, Kaul R, et al. (2001) Efficacy of hydrolytic enzymes in preventing radiation therapy-induced side effects in patients with head and neck cancers. *Cancer Chemother Pharmacol* 47 Suppl:S23-8.
16. Hausen B, Brinkmann J, Dohn W. Lexikon der Kontaktallergene. In: Hausen, ed. Lexikon der Kontaktallergene Landsberg am Lech: ecomed Fachverlag; 2012.
17. Heggie S, Bryant GP, Tripcony L, et al. (2002) A Phase III study on the efficacy of topical aloe vera gel on irradiated breast tissue. *Cancer Nurs* 25:442-51.
18. Hemati S, Asnaashari O, Sarvizadeh M, et al. (2012) Topical silver sulfadiazine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *Support Care Cancer* 20:1613-8.
19. Jensen JM, Gau T, Schultze J, et al. (2011) Treatment of acute radiodermatitis with an oil-in-water emulsion following radiation therapy for breast cancer: a controlled, randomized trial. *Strahlenther Onkol* 187:378-84.
20. Kirova YM, Fromantin I, De Rycke Y, et al. (2011) Can we decrease the skin reaction in breast cancer patients using hyaluronic acid during radiation therapy? Results of phase III randomised trial. *Radiother Oncol* 100:205-9.
21. Leonardi MC, Gariboldi S, Ivaldi GB, et al. (2008) A double-blind, randomised, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy of MAS065D in limiting the effects of radiation on the skin: interim analysis. *Eur J Dermatol* 18:317-21.
22. Lievens Y, Haustermans K, Van den Weyngaert D, et al. (1998) Does sucralfate reduce the acute side-effects in head and neck cancer treated with radiotherapy? A double-blind randomized trial. *Radiother Oncol* 47:149-53.
23. Liguori V, Guillemin C, Pesce GF, et al. (1997) Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 42:155-61.
24. Lin LC, Que J, Lin LK, et al. (2006) Zinc supplementation to improve mucositis and dermatitis in patients after radiotherapy for head-and-neck cancers: a double-blind, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:745-50.
25. Lokkevik E, Skovlund E, Reitan JB, et al. (1996) Skin treatment with bepanthen cream versus no cream during radiotherapy--a randomized controlled trial. *Acta Oncol* 35:1021-6.
26. Macmillan MS, Wells M, MacBride S, et al. (2007) Randomized comparison of dry dressings versus hydrogel in management of radiation-induced moist desquamation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:864-72.
27. Maiche A, Isokangas OP, Grohn P (1994) Skin protection by sucralfate cream during electron beam therapy. *Acta Oncol* 33:201-3.
28. Mak SS, Molassiotis A, Wan WM, et al. (2000) The effects of hydrocolloid dressing and gentian violet on radiation-induced moist desquamation wound healing. *Cancer Nurs* 23:220-9.
29. Mak SS, Zee CY, Molassiotis A, et al. (2005) A comparison of wound treatments in nasopharyngeal cancer patients receiving radiation therapy. *Cancer Nurs* 28:436-45.
30. Martin T, Uhder K, Kurek R, et al. (2002) Does prophylactic treatment with proteolytic enzymes reduce acute toxicity of adjuvant pelvic irradiation? Results of a double-blind randomized trial. *Radiother Oncol* 65:17-22.
31. Metz JM, Smith D, Mick R, et al. (2004) A phase I study of topical Tempol for the prevention of alopecia induced by whole brain radiotherapy. *Clin Cancer Res* 10:6411-7.

32. Miko Enomoto T, Johnson T, Peterson N, et al. (2005) Combination glutathione and anthocyanins as an alternative for skin care during external-beam radiation. *Am J Surg* 189:627-30; discussion 30-1.
33. Miller RC, Schwartz DJ, Sloan JA, et al. (2011) Mometasone furoate effect on acute skin toxicity in breast cancer patients receiving radiotherapy: a phase III double-blind, randomized trial from the North Central Cancer Treatment Group N06C4. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79:1460-6.
34. Moolenaar M, Poorter RL, van der Toorn PP, et al. (2006) The effect of honey compared to conventional treatment on healing of radiotherapy-induced skin toxicity in breast cancer patients. *Acta Oncol* 45:623-4.
35. Neben-Wittich MA, Atherton PJ, Schwartz DJ, et al. (2011) Comparison of provider-assessed and patient-reported outcome measures of acute skin toxicity during a Phase III trial of mometasone cream versus placebo during breast radiotherapy: the North Central Cancer Treatment Group (N06C4). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:397-402.
36. Niazi TM, Vuong T, Azoulay L, et al. (2012) Silver clear nylon dressing is effective in preventing radiation-induced dermatitis in patients with lower gastrointestinal cancer: results from a phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:e305-10.
37. Niedner R, Schopf E (1986) Inhibition of wound healing by antiseptics. *Br J Dermatol* 115 Suppl 31:41-4.
38. Niedner R (1990) [Local therapy of the poorly healing wound]. *Med Monatsschr Pharm* 13:340-8.
39. Olivetto IA, Kim-Sing C, Bajdik CD, et al. (1996) Effect of acetylsalicylic acid on radiation and cosmetic results after conservative surgery for early breast cancer: a randomized trial. *Radiother Oncol* 41:1-6.
40. Olsen DL, Raub W, Jr., Bradley C, et al. (2001) The effect of aloe vera gel/mild soap versus mild soap alone in preventing skin reactions in patients undergoing radiation therapy. *Oncol Nurs Forum* 28:543-7.
41. Omidvari S, Saboori H, Mohammadianpanah M, et al. (2007) Topical betamethasone for prevention of radiation dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 73:209.
42. Pardo Masferrer J, Murcia Mejia M, Vidal Fernandez M, et al. (2010) Prophylaxis with a cream containing urea reduces the incidence and severity of radio-induced dermatitis. *Clin Transl Oncol* 12:43-8.
43. Pinnix C, Perkins GH, Strom EA, et al. (2012) Topical hyaluronic acid vs. standard of care for the prevention of radiation dermatitis after adjuvant radiotherapy for breast cancer: single-blind randomized phase III clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:1089-94.
44. Pommier P, Gomez F, Sunyach MP, et al. (2004) Phase III randomized trial of Calendula officinalis compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *J Clin Oncol* 22:1447-53.
45. Posten W, Wrone DA, Dover JS, et al. (2005) Low-level laser therapy for wound healing: mechanism and efficacy. *Dermatol Surg* 31:334-40.
46. Primavera G, Carrera M, Berardesca E, et al. (2006) A double-blind, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy of MAS065D (XClair), a hyaluronic acid-based formulation, in the management of radiation-induced dermatitis. *Cutan Ocul Toxicol* 25:165-71.
47. Rizza L, D'Agostino A, Girlando A, et al. (2010) Evaluation of the effect of topical agents on radiation-induced skin disease by reflectance spectrophotometry. *J Pharm Pharmacol* 62:779-85.
48. Roper B, Kaisig D, Auer F, et al. (2004) Theta-Cream versus Bepanthol lotion in breast cancer patients under radiotherapy. A new prophylactic agent in skin care? *Strahlenther Onkol* 180:315-22.
49. Roy I, Fortin A, Larochelle M (2001) The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiother Oncol* 58:333-9.
50. Schindl A, Schindl M, Pernerstorfer-Schon H, et al. (2000) Low-intensity laser therapy: a review. *J Investig Med* 48:312-26.
51. Schmuth M, Wimmer MA, Hofer S, et al. (2002) Topical corticosteroid therapy for acute radiation dermatitis: a prospective, randomized, double-blind study. *Br J Dermatol* 146:983-91.
52. Schreck U, Paulsen F, Bamberg M, et al. (2002) Intraindividual comparison of two different skin care conceptions in patients undergoing radiotherapy of the head-and-neck region. Creme or powder? *Strahlenther Onkol* 178:321-9.
53. Shukla PN, Gairola M, Mohanti BK, et al. (2006) Prophylactic beclomethasone spray to the skin during postoperative radiotherapy of carcinoma breast: a prospective randomized study. *Indian J Cancer* 43:180-4.
54. Sobanko JF, Alster TS (2008) Efficacy of low-level laser therapy for chronic cutaneous ulceration in humans: a review and discussion. *Dermatol Surg* 34:991-1000.

55. Szumacher E, Wighton A, Franssen E, et al. (2001) Phase II study assessing the effectiveness of Biafine cream as a prophylactic agent for radiation-induced acute skin toxicity to the breast in women undergoing radiotherapy with concomitant CMF chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:81-6.
56. Theberge V, Harel F, Dagnault A (2009) Use of axillary deodorant and effect on acute skin toxicity during radiotherapy for breast cancer: a prospective randomized noninferiority trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75:1048-52.
57. Vavassis P, Gelinas M, Chabot Tr J, et al. (2008) Phase 2 study of silver leaf dressing for treatment of radiation-induced dermatitis in patients receiving radiotherapy to the head and neck. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 37:124-9.
58. Vuong T, Franco E, Lehnert S, et al. (2004) Silver leaf nylon dressing to prevent radiation dermatitis in patients undergoing chemotherapy and external beam radiotherapy to the perineum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:809-14.
59. Wells M, Macmillan M, Raab G, et al. (2004) Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiother Oncol* 73:153-62.
60. Westbury C, Hines F, Hawkes E, et al. (2000) Advice on hair and scalp care during cranial radiotherapy: a prospective randomized trial. *Radiother Oncol* 54:109-16.
61. Williams MS, Burk M, Loprinzi CL, et al. (1996) Phase III double-blind evaluation of an aloe vera gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:345-9.

12 Bindegewebe und Knochen

Ulrike Höller, Diana Steinmann

Bindegewebe / Fibrose

Im Bereich der Weichteile können eine Fibrose und/oder Atrophie auftreten, die insbesondere bei Lokalisation in Gelenknähe durch Abnahme der Muskelkraft oder Gelenkkontrakturen Einschränkungen des Bewegungsumfanges nach sich ziehen können. Eine ausgeprägte Fibrosierung kann darüber hinaus auch ein sekundäres Lymphödem (mit-)verursachen. Im Bereich der Gelenke kann infolge Kapselschrumpfung und/oder Knorpelschädigung eine Deformation mit Versteifung auftreten. Prophylaxe der subcutanen Fibrose

12.1 Prophylaxe der Fibrose

	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Insbesondere bei hochdosierter Radiotherapie im Muskel- und Gelenkbereich soll frühzeitig eine physikalische Therapie zur Prophylaxe von Atrophie und Kontraktur eingesetzt werden. Hierzu zählen vor allem passive und aktive Bewegungsübungen, ggf. auch Massagen.
Level of Evidence GCP	
Empfehlungsgrad 0	Die prophylaktische Gabe von Pentoxifyllin/Tocopherol scheint die Weichteilfibrose zu reduzieren und kann erwogen werden. Eine sichere Aussage ist zurzeit nicht möglich. Die möglichen unerwünschten Wirkungen der Substanzen sind zu berücksichtigen.
Level of Evidence 2b	Literatur ^{2,15,16,17,20}

12.1.1 Hintergrund

Pathohistologische Untersuchungen zeigen ausgeprägte entzündliche Veränderungen der Endarterien, die zu Hypoxie des Gewebes, Zellarmut und Hypovaskularisation führen. Gewebezusammenbruch und chronische Wunden sind die Folge. Die Bestrahlung löst eine Zytokinkaskade aus, die einen Wundheilungsprozess initiiert, der jedoch fehlreguliert wird und zu einer chronischen Reaktion mit Ausbildung einer überschießenden Fibrose führen kann. Eine Schlüsselrolle spielt das Zytokin TGF β , das ein Promotor der terminalen Differenzierung der Progenitor-Fibroblasten ist. Das ROS/NOS-System (reactive oxygen and nitrogen species) ist ein weiterer Schlüsselmechanismus für die Fibrosierung. Die durch die Strahlung ausgelösten Sauerstoffradikale werden als Initiatoren und die NO-Radikale als Effektoren der cytoplasmatischen Signalwege mit dem Effekt der Fibrosierung verstanden ^{3,7,10,19}.

12.1.2 Prävention

Zur Prophylaxe eines klinisch relevanten, muskuloskelettalen Funktionsdefizites stehen ungeachtet der Ursache (z.B. radiogene Fibrose/Atrophie, eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit) alle Maßnahmen der Physikalischen Therapie im Vordergrund, die möglichst frühzeitig individuell eingesetzt und konsequent fortgesetzt werden sollten.

Pentoxifyllin/Tocopherol

Pentoxifyllin ist ein Methylxanthin-Derivat, das antiinflammatorisch gegen TNF α (Tumor Nekrose Faktor) wirkt, die Flexibilität der Erythrozyten erhöht und als Vasodilatator wirkt. Tocopherol-Acetat ist ein methylierter Phenolkomplex mit Vitamin E und wirkt u.a. als Sauerstoffradikalen-Fänger. Die Kombination beider Substanzen scheint effektiver zu sein als eine Monotherapie⁶. Mit Ausnahme der Studie von Aygenc et al.² wurden die vorliegenden Studien mit Kombination beider Präparate durchgeführt.

Eine kleine Phase II Studie, die sich durch eine relativ untersucherunabhängige Evaluation der Fibrose auszeichnet, zeigte eine Reduktion der Fibrose bei Bestrahlung der Mamma durch prophylaktische Gabe von Pentoxifyllin/Tocopherol¹⁵. Zwei weitere, kleine kontrollierte Studien zeigten lediglich einen Trend oder schwachen Effekt von Pentoxifyllin/Tocopherol. Jedoch wurden komplexe Endpunkte (Änderung der Armmobilität nach Mastektomie bzw. eine Kombination von Teleangiektasie/Ulcus/Mukositis/Fibrose) gewählt, denen mehrere Mechanismen zugrunde liegen^{2,17}. Ein tumorprotektiver Effekt ist zur Zeit nicht erkennbar: In zwei sehr kleinen, randomisierten Studien an sehr heterogenen Kollektiven wurde geprüft, ob die simultane Gabe von Pentoxifyllin während Radiotherapie (und nach Therapie)²⁰ die lokale Tumorkontrolle von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen verbessert. In beiden Gruppen war das progressionsfreie Überleben in der Pentoxifyllin-Gruppe länger^{16 20}.

12.2 Therapie der subkutanen Fibrose

	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Störungen der muskuloskelettalen Funktionalität sollen in spezialisierten Institutionen alle Möglichkeiten der Physikalischen Therapie und Rehabilitationsmedizin ausgeschöpft werden.
Level of Evidence GCP	
Empfehlungsgrad 0	Die Wirksamkeit von Pentoxifyllin/Tocopherol zur Reduktion einer manifesten Weichteilfibrose kann nicht ausreichend beurteilt werden, ein Therapieversuch kann erwogen werden. Die Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO) ist nicht ausreichend beurteilbar. Sie kann bei Weichgewebsnekrosen eingesetzt werden. Die möglichen Risiken der Interventionen sind gegen den potentiellen Nutzen und den bestehenden Schweregrad der Fibrose sorgfältig abzuwägen.
Level of Evidence 2b-4	Literatur: 6,11,12,22,26

12.2.1 Hintergrund

Weichgewebsfibrosen können je nach Lokalisation zu schweren Funktionsstörungen führen. Die Fibrose galt bisher als irreversibel. Seit der molekulargenetischen Beschreibung der sich perpetuierenden Normalgewebsreaktion wurden und werden Substanzen gesucht, die diesen circulus vitiosus durchbrechen können.

12.2.2 Therapie

Therapeutisch stehen die Sicherung der muskuloskelettalen Funktionalität und die symptomatische Linderung der Beschwerden im Vordergrund. Bei Störung der Sensibilität und/oder der Muskelfunktionsabläufe, bedingt durch Schmerzen, Kontrakturen, Paresen oder sonstige Behinderungen, hat sich ein gezieltes Funktionstraining in spezialisierten Therapieabteilungen als Maßnahme bewährt. Dazu gehören auch Hilfsmittelberatungen, Prothesentraining, Gehtraining, Umschulung der Händigkeit, und vieles mehr. In schwerwiegenden Fällen sind zur Funktionsverbesserung auch operative Maßnahmen indiziert (z.B. prothetischer Gelenkersatz bei Kontraktur oder Knorpelschaden).

Pentoxifyllin/Tocopherol

Die Therapie der subcutanen Fibrose der Brustwand war in einer placebokontrollierten, randomisierten, aber sehr kleinen und nur einfach verblindeten Studie erfolgreich⁶. Dieser Effekt konnte in einer größeren, doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie mit vergleichbaren Patientinnen nach Mamma-Carcinom nicht wiederholt werden¹². Methodische Probleme der sehr subjektiven Evaluation von Fibrosereduktion spielten wahrscheinlich eine große Rolle.

Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO)

Die HBO-Therapie wurde zur Therapie der Plexopathie nach adjuvanter Strahlentherapie des Mamma-Carcinoms (Phase II-Studie), zur Therapie „pelviner Strahlenfolgen“ (Darm, Blase und Weichgewebnekrosen/Vaginalfistel), des Armödems nach Mammakarzinom-Therapie (Phase II-Studie) sowie zur Therapie der Osteoradionekrose im Kopf-Halsbereich eingesetzt. Mögliche Effekte auf Fibrose wurden nur als Nebenbeobachtung dokumentiert. Daraus ist eine Wirksamkeit der Therapie nicht zu beurteilen, ein Therapieversuch jedoch gerechtfertigt. Die möglichen unerwünschten Wirkungen und Kontraindikationen der HBO sollten ausführlich berücksichtigt werden. Siehe hierzu auch die Stellungnahme zu Vaginalstenosen und -fisteln im Kapitel weibliches Genitale^{11,13,23,26}.

Weitere Substanzen

Weintraubenkern-Proanthocyanidin-Extrakt zeigte in einer kleinen Studie im Gesamtkollektiv keine Wirksamkeit und wurde nicht weiter verfolgt⁴. Für Pirfenidon, das zur Therapie der idiopathischen Fibrose eingesetzt wird, liegen zur Zeit nur Ergebnisse einer kleinen Fallserie mit sieben Patienten vor, die eine Verbesserung der Beweglichkeit der Extremitäten beschreibt.²⁵

12.3 Osteoradionekrose

Radiogene unerwünschte Wirkungen im Bereich des Knochens manifestieren sich als Osteoradionekrose mit oder ohne Sequesterbildung, Schmerzen und Insuffizienzfraktur. Im Kindesalter kann eine Bestrahlung der Wachstumsfugen einen Wachstumsstillstand mit sekundärer Knochendeformation bewirken.

12.3.1 Prophylaxe der Osteoradionekrose

	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Zur Prophylaxe der Osteoradionekrose im Kopf-Hals-Bereich sollen eine sehr gute Mundhygiene, Zahnsanierung unter besonderen Kautelen, kaufunktionelle Rehabilitation mit maximaler Schleimhautschonung und Beachtung besonderer Maßnahmen bei zahnärztlichen/mund-kiefer-chirurgischen Maßnahmen nach Radiotherapie erfolgen.
Level of Evidence GCP	Literatur: Empfehlungen Gesellschaft für Mund-Kiefer-Chirurgie/DEGRO und das Kapitel unerwünschte Wirkungen Kopf-Hals http://www.hsk-wiesbaden.de/fileadmin/redaktion/HSK/MKG/Dateien/MKG_Link13.pdf
Empfehlungsgrad 0	Die Wirksamkeit der perioperativen hyperbaren Sauerstofftherapie bei dentalen Implantaten kann nicht ausreichend beurteilt werden. Sie kann im Einzelfall erwogen werden.
Level of Evidence 2b	Literatur ⁵

12.3.1.1 Hintergrund

Die Osteoradionekrose ist außerhalb der Mandibula ein seltenes Krankheitsbild und kann mit einer ossären Metastasierung verwechselt werden ^{14,24}. Die typische Lokalisation der Läsionen mit Beschränkung auf das Bestrahlungsfeld und fehlender Weichteiltumor tragen zur Differentialdiagnose bei. Eine Abgrenzung von der durch Bisphosphonate induzierten Osteonekrose ist ebenfalls wichtig.

Die Osteoradionekrose ist selten, bietet ein vielfältiges klinisches Bild (schwer klassifizierbar) und kann nach Monaten bis Jahren unter unspezifischen lokalen Maßnahmen abheilen. Dies erschwert die Beurteilung sinnvoller Interventionen in klinischen Studien.

12.3.1.2 Prophylaxe der Osteoradionekrose

Zur Prophylaxe der Osteoradionekrose im Kopf-Hals-Bereich sind eine sehr gute Mundhygiene, Zahnsanierung unter besonderen Kautelen, kaufunktionelle Rehabilitation mit maximaler Schleimhautschonung und Beachtung besonderer Maßnahmen bei Zahnärztlichen/Mund-Kiefer-Chirurgischen Maßnahmen nach Radiotherapie nötig. Siehe hierzu die Empfehlungen Gesellschaft für Mund-Kiefer-Chirurgie/DEGRO und das Kapitel unerwünschte Wirkungen Kopf-Hals.

Als einzige Maßnahme wurde die hyperbare Sauerstofftherapie vor- und perioperativ zu dentalen Implantaten nach Strahlentherapie untersucht. Eine Cochrane-Analyse findet eine kontrollierte Studie, die keine Aussage über Wirksamkeit bzw. Unwirksamkeit von HBO als prophylaktische Maßnahme ermöglicht⁵. Die HBO kann erhebliche unerwünschte Wirkungen haben.

12.3.2 Therapie der Osteoradionekrose

	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Osteoradionekrosen im Kieferbereich sollen mit lokalen antiseptischen Maßnahmen, medikamentöser Schmerztherapie, systemischer Antibiotikagabe und eventuell Sequesterektomie behandelt werden.
Level of Evidence GCP	Literatur: Empfehlungen Gesellschaft für Mund-Kiefer-Chirurgie/DEGRO und das Kapitel unerwünschte Wirkungen Kopf-Hals
Empfehlungsgrad O O B	Die Wirksamkeit der hyperbaren Sauerstofftherapie kann aus methodischen Gründen nicht abschließend beurteilt werden. Sie zeigte jedoch bei komplizierter/schwerwiegender Osteoradionekrose in Einzelfällen gute Wirkung und kann z.B. zur Vermeidung eines resezierenden Eingriffs oder perioperativ eingesetzt werden. Pentoxifyllin/Tocopherol können bei weniger ausgeprägter Osteoradionekrose im Kieferbereich oder bei Osteoradionekrose in anderer Lokalisation eingesetzt werden. Die Wirksamkeit ist zurzeit nicht ausreichend beurteilbar. Die unerwünschten Wirkungen der Interventionen sollten gegen Schweregrad der Läsion und den erwarteten klinischen Verlauf abgewogen werden.
Level of Evidence 2b-4	Literatur ^{1,6,9,18,21}

In unkomplizierten Fällen steht die symptomatische medikamentöse Schmerztherapie im Vordergrund, meist in Kombination mit lokalen antiseptischen Maßnahmen, intensiver Mundhygiene und ggf. systemischer Antibiotikagabe (good clinical practice).

Pentoxifyllin/Tocopherol

Eine nicht-kontrollierte Phase II-Studie bei Patienten mit ORN der Mandibula zeigte eine Reduktion bei allen und eine völlige Remission der ORN bei 16 von 18 Patienten^{8,9}. In einer retrospektiven Untersuchung einer anderen Arbeitsgruppe war der Effekt dieser Therapie nicht so ausgeprägt: 5 von 12 Patienten hatten eine Reduktion der ORN, 5 Patienten eine Stabilisierung und 2 Patienten eine progrediente ORN¹⁸. Delanian et al. (2011)⁹ haben empirisch die Medikation um Clodronat zusammen mit Pentoxifyllin/Tocopherol Montag-Freitag und Prednisolon/Ciprofloxacin/Fluconazol Samstag und Sonntag erweitert. Sie berichten eine Regression der Schleimhautnekrose/ Ausdehnung des freiliegenden Knochens der Mandibula von 92% ±4% bei 39/54 Patienten (15 Patienten erreichten die 1-Jahres-Untersuchung nicht). Die Arbeitsgruppe fand keinen Hinweis auf die Induktion einer Osteonekrose, die eine bekannte unerwünschte Wirkung von Clodronat ist. Die Wirksamkeit von Pentoxifyllin/Tocopherol kann mangels placebokontrollierter Studien nicht sicher beurteilt werden.

Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO)

HBO wurde systematisch nur für den Kopf-Hals-Bereich untersucht. Im Rahmen einer verblindeten Placebo-kontrollierten, prospektiv randomisierten Studie erhielten Patienten mit leichter bis mäßiger Osteoradionekrose der Mandibula (nur 50% Patienten hatten freiliegenden Knochen) eine akzelerierte (2x tägliche) HBO-Behandlung¹. Die Studie wurde vorzeitig nach Einbringen von 68 von geplanten 222 Patienten abgebrochen, da ein Vorteil der HBO nicht erkennbar war. Die Aussagekraft ist stark eingeschränkt, so dass eine Beurteilung der HBO für Patienten mit gering ausgeprägter Osteoradionekrose nicht möglich ist. Fallberichte weisen darauf hin, dass komplizierte und therapierefraktäre Fälle von Osteoradionekrose (im Bereich der Mandibula und auch in anderer Lokalisation) mit hyperbarem Sauerstoff (HBO) erfolgreich konservativ behandelt werden können (systematische Literaturrecherche bei²¹).

Literatur

1. Annane D, Depondt J, Aubert P, et al (2004) Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. J Clin Oncol;22:4893-900.
2. Aygenc E, Celikkanat S, Kaymakci M, et al (2004) Prophylactic effect of pentoxifylline on radiotherapy complications: a clinical study. Otolaryngol Head Neck Surg;130:351-6.
3. Bentzen SM (2006) Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. Nat Rev Cancer;6:702-13.
4. Brooker S, Martin S, Pearson A, et al (2006) Double-blind, placebo-controlled, randomised phase II trial of IH636 grape seed proanthocyanidin extract (GSPE) in patients with radiation-induced breast induration. Radiother Oncol;79:45-51.
5. Coulthard P, Patel S, Grusovin GM, et al (2008) Hyperbaric oxygen therapy for irradiated patients who require dental implants: a Cochrane review of randomised clinical trials. Eur J Oral Implantol;1:105-10.

6. Delanian S, Porcher R, Balla-Mekias S, et al (2003) Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. *J Clin Oncol*;21:2545-50.
7. Delanian S, Lefaix JL (2004) The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol*;73:119-31.
8. Delanian S, Depondt J, Lefaix JL (2005) Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. *Head Neck*;27:114-23.
9. Delanian S, Chatel C, Porcher R, et al (2011) Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;80:832-9.
10. Denham JW, Hauer-Jensen M (2002) The radiotherapeutic injury--a complex 'wound'. *Radiother Oncol*;63:129-45.
11. Feldmeier JJ, Heimbach RD, Davolt DA, et al (1996) Hyperbaric oxygen an adjunctive treatment for delayed radiation injuries of the abdomen and pelvis. *Undersea Hyperb Med*;23:205-13.
12. Gothard L, Cornes P, Earl J, et al (2004) Double-blind placebo-controlled randomised trial of vitamin E and pentoxifylline in patients with chronic arm lymphoedema and fibrosis after surgery and radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol*;73:133-9.
13. Gothard L, Haviland J, Bryson P, et al (2010) Randomised phase II trial of hyperbaric oxygen therapy in patients with chronic arm lymphoedema after radiotherapy for cancer. *Radiother Oncol*;97:101-7.
14. Holler U, Hoecht S, Wudel E, et al (2001) [Osteoradionecrosis after radiotherapy for gynecologic tumors]. *Strahlenther Onkol*;177:291-5.
15. Jacobson G, Bhatia S, Smith BJ, et al (2013) Randomized trial of pentoxifylline and vitamin E vs standard follow-up after breast irradiation to prevent breast fibrosis, evaluated by tissue compliance meter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;85:604-8.
16. Kwon HC, Kim SK, Chung WK, et al (2000) Effect of pentoxifylline on radiation response of non-small cell lung cancer: a phase III randomized multicenter trial. *Radiother Oncol*;56:175-9.
17. Magnusson M, Høglund P, Johansson K, et al (2009) Pentoxifylline and vitamin E treatment for prevention of radiation-induced side-effects in women with breast cancer: a phase two, double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial (Ptx-5). *Eur J Cancer*;45:2488-95.
18. McLeod NM, Pratt CA, Mellor TK, et al (2012) Pentoxifylline and tocopherol in the management of patients with osteoradionecrosis, the Portsmouth experience. *Br J Oral Maxillofac Surg*;50:41-4.
19. Mikkelsen RB, Wardman P (2003) Biological chemistry of reactive oxygen and nitrogen and radiation-induced signal transduction mechanisms. *Oncogene*;22:5734-54.
20. Misirlioglu CH, Erkal H, Elgin Y, et al (2006) Effect of concomitant use of pentoxifylline and alpha-tocopherol with radiotherapy on the clinical outcome of patients with stage IIIB non-small cell lung cancer: a randomized prospective clinical trial. *Med Oncol*;23:185-9.
21. Pasquier D, Hoelscher T, Schmutz J, et al (2004) Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radio-induced lesions in normal tissues: a literature review. *Radiother Oncol*;72:1-13.
22. Safra T, Gutman G, Fishlev G, et al (2008) Improved quality of life with hyperbaric oxygen therapy in patients with persistent pelvic radiation-induced toxicity. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*;20:284-7.
23. Safran H, Suntharalingam M, Dipetrillo T, et al (2008) Cetuximab with concurrent chemoradiation for esophagogastric cancer: assessment of toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;70:391-5.
24. Schmitt J, Abolmaali ND, Holler U, et al (2002) MR imaging characteristics of osteoradionecrosis of the pelvis after radiation therapy on gynecological tumors. *Rofo*;174:76-81.
25. Simone NL, Soule BP, Gerber L, et al (2007) Oral pirfenidone in patients with chronic fibrosis resulting from radiotherapy: a pilot study. *Radiat Oncol*;2:19.
26. Williams JA, Jr., Clarke D, Dennis WA, et al (1992) The treatment of pelvic soft tissue radiation necrosis with hyperbaric oxygen. *Am J Obstet Gynecol*;167:412-5; discussion 5-6.

13 Ernährung

Jürgen Heide

Zahlreiche Faktoren können bei Tumorpatienten den Ernährungszustand beeinflussen. Neben dem Anorexie-Kachexie-Syndrom und direkt tumorbezogenen Ernährungsstörungen wie beispielsweise Passagehindernissen im oberen Gastrointestinaltrakt sind auch psychische Faktoren und therapieassoziierte Nebenwirkungen von Bedeutung ^{1,6}. Starker Gewichtsverlust (> 10 % des Körpergewichtes) während einer Strahlen- oder Strahlenchemotherapie kann Komplikationen und Therapieunterbrechungen begünstigen und sollte vermieden werden.

13.1 Prophylaxe des therapieinduzierten Gewichtsverlustes

	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Starker Gewichtsverlust (> 10 % des Körpergewichtes) während einer Strahlen- oder Strahlenchemotherapie kann Komplikationen und Therapieunterbrechungen begünstigen und sollte vermieden werden.
Level of Evidence 2a	Literatur: ²
A	Nahrungsergänzung, insbesondere auch mit hochkalorischer Trinknahrung (1,5-2,7 kcal/ml), soll durchgeführt werden um den Gewichtsverlust unter Therapie bei Kopf-Hals- und Beckenbestrahlungen einschränken oder sogar zu einer Gewichtszunahme führen.
Level of Evidence 1a	Literatur: ^{1,8}
B	Ernährungsberatung vor und während Strahlentherapie können bei Patienten mit Kopf-Halstumoren und Beckentumoren den Ernährungszustand und die Lebensqualität verbessern. Sie sollte frühzeitig eingeleitet werden.
Level of Evidence 1a	Literatur: ^{1, 7, 16, 17, 15,8}

Empfehlungsgrad A	Bei nicht ausreichender oraler Ernährung vor, während und nach der Therapie soll für Patienten mit Risikofaktoren eine enterale Substitution über eine PEG oder PEJ gegeben werden. Nahrungs-ergänzung über enterale Sonden stabilisiert das Körpergewicht unter der Therapie und verbessert die Lebensqualität. Nasogastrale Sonden sind für Strahlentherapiepatienten weniger geeignet.
Level of Evidence 1b	Literatur: ^{8,12}
Empfehlungsgrad 0	Eine PEG kann für Patienten mit entsprechender Risikokonstellation für einen Gewichtsverlust unter Therapie prophylaktisch angelegt werden.
Level of Evidence 2b	Literatur: ^{8,9}
Empfehlungsgrad 0	Megesterolazetat kann bei oral ernährten Patienten unter Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich und im Mediastinum das Gewicht stabilisieren und kann erwogen werden.
Level of Evidence 1a	Literatur: ^{3,4,5,11}

13.1.1 Hintergrund

Gewichtsverlust und Mangelernährung können die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen, erhöhen aber darüber hinaus auch das Infektionsrisiko, die Rate an Therapienebenwirkungen und die Hospitalisierungsdauer. Starker Gewichtsverlust (> 10 % Verlust des Körpergewichtes in 6 Monaten) ist ein ungünstiger Prognosefaktor für das Überleben. Bei Patienten mit erheblichem Gewichtsverlust sind Therapieunterbrechungen oder -abbrüche häufiger notwendig und die Überlebenszeiten nach Operation, Chemo- oder Strahlentherapie können verschlechtert werden ¹. Eine optimierte enterale und u.U. auch parenterale Ernährung kann erhebliche Bedeutung insbesondere für Patienten mit deutlichem Gewichtsverlust bereits vor Einleitung einer kausalen Therapie haben.

13.1.1.1 Radio- und Radiochemotherapie assoziierte Ernährungsstörungen

Strahlentherapie kann Nebenwirkungen hervorrufen, die über verminderte Nahrungsaufnahme oder Malabsorption zu einer Mangelernährung führen. Art und Ausprägung der Symptome sind von Bestrahlungsregion und -volumen, Fraktionierung und Dosis abhängig. Andere Therapiemodalitäten wie Chirurgie oder Chemotherapie können die nutritiven Auswirkungen einer Strahlentherapie verstärken.

Insbesondere Patienten mit Kopf-Hals- und Ösophaguskarzinomen sind durch die radiogene Mukositis mit Odynophagie, Dysphagie, Xerostomie und Geschmacksveränderungen in hohem Maße von einem therapiebedingten Gewichtsverlust betroffen. Gleiches gilt auch für Patienten mit Mediastinalbestrahlungen. So können über 70 % der Patienten unter Radiochemotherapie einen schweren Gewichtsverlust (> 10 % des Ausgangsgewichtes) aufweisen. Der therapie-assoziierte Gewichtsverlust wird oftmals durch eine bereits prätherapeutisch bestehende Mangelernährung verstärkt. Bei einem erheblichen Teil der Patienten halten therapieinduzierte Dysphagie und Gewichtsverlust über mehrere Monate nach Therapie an.

Mehrere retrospektive Studien haben prädiktive Faktoren für starken Gewichtsverlust und die Notwendigkeit einer Ernährungstherapie unter Strahlentherapie eines Kopf-Hals-Tumors untersucht. Dabei sind vor allem eine simultane Chemotherapie, ein reduzierter Allgemeinzustand und Gewichtsverlust vor Therapie, ein fortgeschrittenes Tumorstadium und eine prätherapeutisch bestehende Dysphagie relevant ⁹.

Erhebliche Verschlechterung des Ernährungszustandes und Gewichtsverlust mit Beeinträchtigung der Lebensqualität können auch unter und nach Abdominal- und Beckenbestrahlungen auftreten. Hier stehen insbesondere therapieinduzierte Nausea, Emesis und Diarrhöen im Vordergrund, aber auch Gastritis, Ulzera und radiogene Späteffekte wie Enteropathien oder Darmstenosen können den Ernährungszustand beeinflussen.

Körpergewicht	• Ungewollter Gewichtsverlust > 10% in 6 Monaten • < 90% des üblichen Gewichtes • BMI < 18,5 kg/m² (Erwachsene)
Funktionsproteine	Albumin, Transferrin, Präalbumin und Retinol-bindendes-Globulin
Immunstatus	• Absolute Lymphozytenzahl < 1200 / ml • Intrakutane Applikation von Standardantigenen (z. B. Merieux-Hauttest)
Anthropometrie	• Hautfaltenmessung (über M. trizeps, M. biceps, Subskapular- oder Suprailiakkalregion) • Bioelektrische Impedanzanalyse • Kreatinin- Größen-Index
Indices	• patient generated subjective global assessment • subjective global assessment • nutrition risk index

Tabelle: Parameter zur Beurteilung des Ernährungszustandes (nach Pirlich et al. 2003 ¹⁴, Ottery 1996 ¹³)

13.1.1.2 Beurteilung des Ernährungszustandes

Um die Therapieresultate und die Lebensqualität der Patienten zu optimieren, ist es erforderlich, den Ernährungszustand zu erfassen. Hierzu wird in der Regel das Körpergewicht verwendet. Ein schwerer Gewichtsverlust liegt bei einer unbeabsichtigten Reduktion des Körpergewichtes von 5% in drei Monaten, 10-15% in 6 Monaten oder bei Vorliegen von < 90% des üblichen Körpergewichtes vor Erkrankung vor (stabiles Gewicht über längeren Zeitraum mindestens 6 Monate vor der Evaluation. Neben der Entwicklung des Körpergewichtes können weitere Parameter zur Beurteilung des Ernährungszustandes herangezogen werden (siehe Tabelle)

13.1.1.3 Ernährungstherapie

Eine Ernährungstherapie ist für Patienten indiziert ¹, die voraussichtlich über mehr als 7 Tage eine Nahrungsaufnahme unter 500 kcal/Tag haben werden oder weniger als 60 – 80 % des errechneten Bedarfs über mehr als 14 Tage erhalten werden. Bei bereits vorliegender schwerer Mangelernährung sollte früher therapeutisch interveniert werden.

Nahrungsergänzung, insbesondere auch mit hochkalorischer Trinknahrung (1,5-2,7 kcal/ml), kann den Gewichtsverlust unter Therapie bei Kopf-Hals- und Beckenbestrahlungen einschränken oder sogar zu einer Gewichtszunahme führen. Nachgewiesen wurde dies in randomisierten Studien an Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und Beckenbestrahlungen ⁸. Therapienebenwirkungen und Therapieunterbrechungen lassen sich so verringern und einzelnen Studien zufolge kann die Lebensqualität verbessert werden.

Mehrere Studien haben randomisiert den Effekt einer intensiven Ernährungsberatung unter Strahlentherapie untersucht ^{7,8,16,17}. Dabei zeigen sich an Kopf-Hals-Tumor-Patienten und Patienten unter Beckenbestrahlungen jeweils ein besserer Ernährungsstatus und bessere Lebensqualitätswerte am Ende als auch mehrere Monate nach der Therapie für die intensiv beratenen Patienten. Übereinstimmend treten organspezifische akute radiogene Nebenwirkungen bei Patienten mit Ernährungsberatung deutlich seltener auf. Ein Vergleich zwischen Sondenernährung und Ernährungsberatung liegt nicht vor.

Ist eine Ernährung per os nicht ausreichend möglich oder im Verlauf der Therapie gefährdet, kann die Nahrung auch über nasogastrale, PEG- oder PEJ-Sonden (perkutan-endoskopische Gastro- oder Jejunostomie) appliziert werden. Von der Europäischen Gesellschaft für Klinische Ernährung und Stoffwechsel ¹ wird hierfür industriell gefertigte Nahrung empfohlen. Insbesondere unter Strahlentherapie im Kopf-Halsbereich und Ösophagus sind nasogastrale Sonden aufgrund der radiogenen Mukositis, häufiger Dislokation und der geringen Akzeptanz weniger geeignet, so dass PEG- und PEJ-Sonden Vorteile bei längerfristiger Anwendung (länger als 2-3 Wochen) bieten. Diese werden von Patienten meist besser toleriert ^{8,12}. Perkutane gastrale oder jejunale Sonden können auch unter radiologischer Kontrolle angelegt werden. Eine PEJ stellt bei gastralem Reflux, Pankreatitis, Aspirationsgefahr eine Alternative zur PEG dar.

Nach Anlage der Sonden sollte der Kostaufbau individuell adaptiert erfolgen, wobei nach längerer oraler Nahrungskarenz oder vorausgegangener parenteraler Ernährung das Nahrungsvolumen nur langsam gesteigert werden sollte. Ein Volumen von 1500 -

2000 ml Sondenkost und 1000 - 1500 ml Flüssigkeit pro Tag sollte angestrebt werden. Bei Malabsorptionsstörungen unter Chemo- und Strahlentherapie können niedermolekulare Trink- und Sondennahrungen die Resorption im Darm verbessern. Abdominelle Beschwerden (Diarrhöen, Schmerzen, Meteorismus) unter enteraler Ernährung können durch eine kontinuierliche Zufuhr mittels Pumpe oder Schwerkraft über mehrere Stunden gebessert werden.

Schwere Komplikationen nach perkutanen endoskopischen Anlagen von Ernährungs sonden wie Aspirationspneumonie, Perforation, schwere Lokalinfection und Peritonitis sollten mit <0,5-3% der Fälle relativ selten sein ^{10,12}. Ist eine Ernährung mittels Sonde nicht möglich, ist ggf. eine parenterale Ernährung indiziert ².

Der Effekt einer Nahrungsergänzung unter Strahlentherapie über naso-gastrale und perkutan-endoskopische Gastrostomie ist für Kopf-Hals- und Ösophaguskarzinom-Patienten in mehreren Studien untersucht worden. In zwei kleinen, randomisierten Untersuchungen ist eine Stabilisierung des Körpergewichtes für Kopf-Hals-Karzinompatienten mit prophylaktisch angelegter nasogastraler Sonde und Patienten mit Ösophagus-, Magen- und Pankreaskarzinomen mit PEJ-Sonden ^{8,12} gegenüber oraler Nahrungssubstitution nachgewiesen. Weitere, nicht-randomisierte Studien bestätigen diese Ergebnisse auch unter intensiven Tumortherapieschemata. So konnten Patienten mit PEG unter und nach Strahlentherapie 95-97% ihres Ausgangsgewichtes halten, während in einer Kontrollgruppe ohne PEG durchschnittlich 12 % Gewichtsverlust 3 Monate nach Therapie zu verzeichnen war. Effekte auf die Lebensqualität sind nicht konsistent belegt. Allerdings müssen Patienten mit einer PEG erheblich seltener hospitalisiert werden als solche ohne enterale Zusatznahrung über eine Sonde⁹. Dabei führt die prophylaktische Anlage einer PEG vor Therapiebeginn gegenüber einer späteren Implantation erst bei Auftreten von Ernährungsstörungen unter Therapie nur bei solchen Patienten zu besseren Ergebnissen, die bereits vor Therapie Gewicht verloren. Ein positiver Effekt auf die gesamte Population konnte mit der prophylaktischen Anlage in zwei kleinen Studien aber nicht nachgewiesen werden.

Allerdings weisen eine kleine randomisierte Studie, eine prospektive und mehrere retrospektive Untersuchungen darauf hin, dass Patienten mit prophylaktischer PEG-Anlage im Vergleich zu Patienten, die sich oral oder mit nasogastraler Sonde während der Strahlen-/Chemotherapie ernährt haben, ein höheres Risiko haben wegen anhaltender Dysphagie und Strikturen nur verzögert nach Therapieende auf vollständige orale Ernährung umgestellt werden zu können.

Megesterolazetat wurde als Appetitstimulans in mehreren randomisierten Studien an Kopf-Hals- und Bronchialkarzinompatienten unter Strahlentherapie untersucht. Nur wenige Patienten haben in diesen Studien eine simultane Radiochemotherapie erhalten. Eine Metaanalyse ⁵ weist einen gewichtsstabilisierenden Effekt nach (LoE Ia, Empfehlungsgrad A) ^{3,11}. Fietkau et al. ⁴ zufolge ist die Gewichtsstabilisierung vorwiegend für ausschließlich oral ernährte Patienten zu erreichen. Mittels Sonden ernährte Patienten profitieren weniger.

Soweit möglich sollte eine enterale gegenüber einer parenteralen Ernährung bevorzugt werden. Metaanalysen belegen ein erhöhtes Infektionsrisiko für parenteral ernährte Patienten unter Chemotherapie. Eine randomisierte Studie bestätigt das Infektionsrisiko auch für Strahlentherapiepatienten. Deshalb rät das American College of Physicians seit einer ersten Stellungnahme 1989 bis heute von einer routinemäßigen parenteralen Ernährung bei Patienten unter Chemotherapie ab ². Sie kann jedoch bei Patienten mit einer lang anhaltenden Ernährungsstörung nach Chemo- und- oder Radiotherapie geeignet sein, wenn eine enterale Ernährung nicht sinnvoll möglich ist.

Literatur

1. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al (2006) ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. Clin Nutr;25:245-59.
2. Arends J, Zuercher G, Dossett A, et al (2009) Non-surgical oncology - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 19. Ger Med Sci;7:Doc09.
3. Chen HC, Leung SW, Wang CJ, et al (1997) Effect of megestrol acetate and prepulsid on nutritional improvement in patients with head and neck cancers undergoing radiotherapy. Radiother Oncol;43:75-9.
4. Fietkau R, Riepl M, Kettner H, et al (1996) [Supportive treatment with megestrol acetate during radio(chemo)therapy in patients with tumors in the head-neck area. A randomized study]. Strahlenther Onkol;172:162-8.
5. Garg S, Yoo J, Winquist E (2010) Nutritional support for head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a systematic review. Support Care Cancer;18:667-77.
6. Grosvenor M, Bulcavage L, Chlebowski RT (1989) Symptoms potentially influencing weight loss in a cancer population. Correlations with primary site, nutritional status, and chemotherapy administration. Cancer;63:330-4.
7. Isenring EA, Capra S, Bauer JD (2004) Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. Br J Cancer;91:447-52.
8. Langius JA, Zandbergen MC, Eerenstein SE, et al (2013) Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review. Clin Nutr;32:671-8.
9. Locher JL, Bonner JA, Carroll WR, et al (2011) Prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in treatment of head and neck cancer: a comprehensive review and call for evidence-based medicine. JPEN J Parenter Enteral Nutr;35:365-74.
10. Loser C, Aschl G, Hebutterne X, et al (2005) ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition--percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). Clin Nutr;24:848-61.
11. McQuellon RP, Moose DB, Russell GB, et al (2002) Supportive use of megestrol acetate (Megace) with head/neck and lung cancer patients receiving radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys;52:1180-5.
12. Nugent B, Lewis S, O'Sullivan JM (2013) Enteral feeding methods for nutritional management in patients with head and neck cancers being treated with radiotherapy and/or chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev;1:CD007904.
13. Ottery FD (1996) Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. Nutrition;12:15-9.

14. Pirlich M, Schutz T, Ockenga J, et al (2003) Improved assessment of body cell mass by segmental bioimpedance analysis in malnourished subjects and acromegaly. *Clin Nutr*;22:167-74.
15. Poulsen GM, Pedersen LL, Osterlind K, et al (2013) Randomized trial of the effects of individual nutritional counseling in cancer patients. *Clin Nutr*.
16. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, et al (2005) Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol*;23:1431-8.
17. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M (2012) Individualized nutrition intervention is of major benefit to colorectal cancer patients: long-term follow-up of a randomized controlled trial of nutritional therapy. *Am J Clin Nutr*;96:1346-53.

14 Neue Substanzen

Cornelius Maihöfer, Maximilian Niyazi, Claus Belka

14.1.1 Einleitung

Die wachsende Anzahl „neuer Substanzen“ - therapeutische Antikörper oder „small molecules“ - hat in den letzten zwei Dekaden das Spektrum therapeutischer Optionen in der Tumorthherapie erweitert. Im klinischen Alltag wird der onkologisch tätige Arzt / die onkologisch tätige Ärztin daher zunehmend mit Patienten konfrontiert, bei deren Behandlung sich die Frage nach einer simultanen oder sequentiellen Bestrahlung zu einer systemischen Therapie mit einer „neuen Substanz“ stellt. In den folgenden Kapiteln wird daher bei ausgewählten Substanzen die bestehende Datenlage in Bezug auf potentielle Nebenwirkungen beleuchtet.

Allgemein ist dabei festzustellen, dass die Datenlage zur simultanen oder sequentiellen Anwendung „neuer Substanzen“ mit Strahlentherapie oftmals gering ist. Die bislang einzige simultan mit der Strahlentherapie zugelassene „neue Substanz“ ist der gegen EGFR gerichtete therapeutische Antikörper Cetuximab.

Weitere klinische Studien, welche nicht nur Wirkungen, sondern auch Nebenwirkungen von Strahlentherapie mit „neuen Substanzen“ systematisch untersuchen, werden dringend benötigt. Es ist von großer Bedeutung, ungewöhnliche Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung „neuer Substanzen“ mit Strahlentherapie zu veröffentlichen bzw. an die zuständigen Behörden zu melden.

Vor einem unkritischen simultanen, aber auch sequentiellen Einsatz „neuer Substanzen“ mit Strahlentherapie sei daher insbesondere bei Tumorentitäten und Medikamenten mit nur geringer Datenlage gewarnt. Für den simultanen oder sequentiellen Einsatz mit Strahlentherapie ist in solchen Fällen eine Einzelfallorientierte Risiko-/Nutzenabwägung möglich. Wir weisen in diesem Zusammenhang auf eine entsprechende Empfehlung der Strahlenschutzkommission hin: „Kombinationswirkungen Strahlentherapie / medikamentöse Tumorthherapie, Empfehlung der Strahlenschutzkommission mit wissenschaftlicher Begründung, verabschiedet in der 264. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 21. Oktober 2013“.

Anmerkung: In den Kapiteln wird bei den Substanzen, bei denen keine spezifische Prophylaxe oder Therapie der potentiellen Nebenwirkungen beschrieben ist, das entsprechende Unterkapitel nicht aufgeführt.

14.2 Bevacizumab

14.2.1 Datenlage

Bezüglich der simultanen oder sequentiellen Anwendung von Bevacizumab mit Strahlentherapie gibt es bis 05/2012 nur Phase I-II Studien, so dass die simultane Anwendung weiterhin im Rahmen von Studien empfohlen wird. In den vorliegenden Studien wurde die Kombination von Bevacizumab mit Strahlentherapie bei Patienten mit höhergradigen Gliomen, kolorektalen Tumoren, Pankreaskarzinomen, Kopf-Hals-Tumoren, Zervix-Tumoren, Mamma-Tumoren, Prostata-Karzinomen und

Lungentumoren beschrieben. Für den Bereich der Hirntumoren sind die ersten matura Ergebnisse größerer Zulassungsstudien im Jahr 2013/2014 zu erwarten.

14.2.2 Mögliche Nebenwirkungen allgemein

Unabhängig von der Strahlentherapie sind für Bevacizumab u. a. Magen-Darm-Perforationen, Fisteln, Wundheilungskomplikationen, nekrotisierende Faszitiden, Auftreten von Hypertonie, Posteriore reversible Enzephalopathiesyndrome (PRES), Proteinurien, arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse, Blutungen (inkl. Tumor- oder Lungenblutungen), kongestive Herzinsuffizienz, Neutropenien/Infektionen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Diarrhöen, Fatigue, Kiefernekrosen sowie Fälle von Infertilität beschrieben. (Ausführliche und vollständige Aufzählungen der möglichen Nebenwirkungen mit Einordnung der Häufigkeit: siehe Fachinformation Avastin®, Stand Juli 2013)

14.2.3 Mögliche Nebenwirkungen mit Strahlentherapie

Bestrahlungen im Bereich des Abdomens sowie Beckens

Die Inzidenz von Magen-Darm-Perforationen durch die Anwendung von Bevacizumab unabhängig von Strahlentherapie wurde in einer Meta-Analyse von Hapani und Kollegen mit 0,9% angegeben, das relative Risiko gegenüber der Anwendung von Kontrollmedikation war 2.14 ($p=0,011$).⁴⁴

Bei Bestrahlungen im Abdomen/Becken gibt es verschiedene Studien, die eine Perforation des Darmes als mögliche verstärkte Nebenwirkung durch den kombinierten aber auch sequentiellen Einsatz von Bevacizumab mit Strahlentherapie beschreiben.^{24 67 25 69 94 105} In der mit 82 Patienten größten Phase II Studie von Crane und Kollegen wurde in 2012 bei drei Patienten (3,7%) eine im Verlauf von 6- 10 Monaten nach Therapie aufgetretene gastrointestinale Perforation beschrieben. 2012 wurde zudem eine prospektive Analyse mit insgesamt fast 2000 Patienten veröffentlicht, welche nicht nur die simultane, sondern auch die sequentielle Anwendung von Bevacizumab nach Strahlentherapie als möglichen Risikofaktor für Magen-Darm-Perforationen beschrieb. Kabbinar und Kollegen identifizierten eine innerhalb der letzten sechs Monaten vorhergegangene Strahlentherapie vor Bevacizumab-Anwendung als signifikanten Risikofaktor für Darmperforationen: in 3,4 % der Patienten in der Kohorte mit vorangegangener Strahlentherapie wurden Magen-Darm-Perforationen beobachtet - in der nicht bestrahlten Kohorte wurde diese Komplikation in immerhin 1,7% der Patienten beobachtet (HR in der multivariaten Analyse 2,6, $p=0,03$). Bei Patienten, welche die Strahlenbehandlung mehr als 6 Monate vor Bevacizumab-Anwendung abgeschlossen hatten, zeigte sich ebenfalls ein Trend zur Erhöhung des Risikos (HR in der multivariaten Analyse 3,45, $p=0,16$; n.s.).⁵⁴

Als weitere potentielle Nebenwirkung der simultanen Anwendung von Bevacizumab mit Strahlentherapie wurden in-Feld gastrointestinale Blutungen und Ulzerationen beschrieben.^{24 25 84} Als möglicher Risikofaktor wurde von Crane die Infiltration des Tumors ins Duodenum beschrieben, da in derselben Studie nach Ausschluss von Patienten mit Duodenalinfiltration keine gastrointestinalen Blutungen mehr beobachtet wurden. In der bereits oben erwähnten Phase II Studie von Crane und Kollegen wurde allerdings bei 5 der 82 Patienten (6,1%) von teils fatalen gastrointestinalen Blutungen berichtet. In anderen Publikationen wurden in-Feld gastrointestinale Blutungen hingegen nicht beschrieben.⁹⁴

In manchen Studien wurde ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Wundkomplikationen und Anastomosen-Lecks bei Operationen nach Strahlentherapie und simultaner Bevacizumab-Gabe beschrieben [26 31 63 103 106 107](#) auch bei nicht konkomitanter Anwendung.⁵ Diese mögliche Nebenwirkung wird in anderen Studien nicht oder in nur geringem Ausmaß beobachtet. [58 69 107](#)

Fistelbildungen wurden in Publikationen bei Kombination von Bevacizumab mit Bestrahlungen im Beckenbereich beobachtet. [31 69 94](#)

Bestrahlungen im Bereich des Mediastinums, Thorax sowie Halses.

Fistelbildungen wurden ebenfalls bei Kombination von Bevacizumab mit Bestrahlungen im Hals-Bereich und Mediastinal Bereich beobachtet^{34 93}; insbesondere wurden von Spiegel und Kollegen bei 5 von 34 Patienten (~15%) mit Bronchial-Karzinom das Auftreten von tracheo-ösophagealen Fisteln beschrieben, was den Abbruch der Studie zufolge hatte.

Eine erhöhte Rate an Weichgewebs- und Osteonekrosen wurden in Studien bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich beschrieben [87 108](#), in einer Studie wurde allerdings noch teilweise zusätzlich Erlotinib eingesetzt. In manchen Publikationen wurde über (ischämische) Nekrosen im bestrahlten Bereich als mechanistische Ursache für die oben genannten Wundkomplikationen und Fistelbildungen spekuliert. [5 67](#)

Eine Publikation berichtet von einer ungewöhnlich hohen Rate an Pneumonitiden bei Bestrahlungen im Thoraxbereich bei simultaner Gabe von Bevacizumab⁶⁶, die erwähnte Studie wurde nach Einschluss von sechs Patienten abgebrochen, vier der sechs Patienten erlitten eine Pneumonitis CTCAE II°-III°. In einer retrospektive Evaluation von vierzehn Patientinnen mit Mamma-Ca und kombinierter Bevacizumab-Gabe zur Brustbestrahlung wurde keine erhöhte Nebenwirkungsrate beschrieben, bei allerdings auch bei nicht vergleichbaren Lungenvolumina. [36](#)

Bestrahlungen im Bereich des Gehirns

Bei Bestrahlungen im Gehirn wurde bei simultaner oder sequentieller Anwendung von Bevacizumab bislang keine erhöhte Rate an in-Feld Blutungsereignissen berichtet. [4 37 62 74](#). In der eben genannten Studie von Lai et al. wurde auf sechs Fälle (9%) mit zerebrovaskulärer Ischämie CTCAE III°+IV° hingewiesen - eine Beobachtung, die sich nicht in den restlichen Publikationen wiederfindet.

Als mögliche neurologische Spättoxizität berichten Publikationen von Fällen einer Neuropathie des N. opticus sowie von dem Auftreten eines Brown-Séquard Syndroms nach kombinierter Anwendung. [56 62](#)

Vereinzelte Fälle von Wunddehiszenz wurden auch bei Bestrahlungen im Schädel beschrieben. [37 62 74](#)

Anmerkung: Bevacizumab wurde in einigen Fällen als mögliche therapeutische Option bei Strahlentherapie-induzierter Nekrose beschrieben^{8 71}, allerdings auch eine Exazerbation derselben unter Bevacizumab⁵³; . Es sei hiermit auf das Kapitel 2.2 (Therapie unerwünschter ZNS-Wirkungen) verwiesen.

	Empfehlung
simultan (kurativ) B	Die simultane Anwendung von Bevacizumab zur Bestrahlung, insbesondere bei Tumoren außerhalb des Gehirns, sollte weiterhin nur im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden. Eine Anwendung nach sorgfältiger einzelfallorientierter Risiko-/Nutzenabwägung kann vorgenommen werden.
Level of Evidence 3	Literatur 3,4,7,9,1016,18,19,20,22,25,27
Sequentiell (kurativ und palliativ) B	Die sequentielle Anwendung von Bevacizumab bis zu mindestens 6 Monaten nach Bestrahlung im Abdomen sollte außerhalb von klinischen Studien sorgfältig abgewogen werden.
sequentiell 2	Literatur ²⁴
Palliativ B	Bei palliativer Bestrahlung sollte außerhalb von Studien ebenfalls auf eine simultane Therapie mit Bevacizumab verzichtet werden; falls dennoch aus onkologischer Sicht auf Bevacizumab nicht sinnvoll verzichtet werden kann, sollte über eine simultane Immuntherapie zur palliativen Bestrahlung individuell entschieden werden. Es sollte besonders auf die aufgeführten Nebenwirkungen hingewiesen werden. Eine engmaschige Nachsorge und frühzeitige Diagnostik zur Erkennung möglicher Komplikationen sind erforderlich.
- palliativ 4	Literatur ²¹

14.2.4 Risikofaktoren für mögliche Nebenwirkungen

Für das möglicherweise erhöhte Risiko von gastrointestinalen Blutungen wurde eine Infiltration des Duodenums als potentieller Risikofaktor ausgemacht²⁴, auch in einer anderen Publikation zeigte sich das Duodenum als Blutungsquelle.⁹¹

	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit Infiltration eines Tumors ins Duodenum sollte keine simultane Applikation von Bevacizumab zur Strahlentherapie erfolgen.
Level of Evidence 4	Literatur 24,91

14.3 Cetuximab und Strahlentherapie

14.3.1 Datenlage

Bezüglich der simultanen Anwendung von Cetuximab mit Strahlentherapie gibt es bis Mai 2012 eine große randomisierte Phase III-Studie ^{14 15} mit adäquaten Patientenzahlen (211 Patienten) und Nachbeobachtungszeit (median 60 Monate) für Tumore im Kopf-Hals-Bereich; auf Basis dieser Studie besteht auch eine Zulassung als Erstlinien-Therapie zur Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren. Die nächstgrößten Studien sind eine multizentrische, randomisierte Phase II Studie für Patienten mit Hochrisiko-Rektum-Karzinom (83 Patienten, mediane Nachbeobachtungszeit 27 Monate) ³⁰ und eine Phase II Studie für Patienten mit NSCLC (93 Patienten, mediane Nachbeobachtungszeit 22 Monate).

14.3.2 Mögliche Nebenwirkungen allgemein

Unabhängig von der Strahlentherapie sind für Cetuximab u.a. folgende Nebenwirkungen beschrieben: akneiforme Hautreaktionen (sehr häufig); Infusionsbedingte Reaktionen, Elektrolytstörungen, Diarrhö, entzündliche Augenerkrankungen, Lungenembolien, interstitielle Lungenerkrankungen, toxisch epidermale Nekrolyse (sehr selten). (Ausführliche und vollständige Aufzählungen der möglichen Nebenwirkungen mit Einordnung der Häufigkeit: siehe Fachinformation Erbitux®, Stand Februar 2013)

14.3.3 Mögliche Nebenwirkungen mit Strahlentherapie

Bestrahlungen im Bereich des Mediastinums, Thorax sowie Halses.

Für Cetuximab (CETX) ist in Kombination mit Strahlentherapie in mehreren Publikationen eine erhöhte Inzidenz der akuten radiogenen Dermatitis beschrieben.^{102 72 59 83 33 2 11 60 109 88 101 6} Einzelne Fallberichte beschreiben ebenfalls schwerwiegende Hautreaktionen im Bestrahlungsfeld.^{33 100 17 9} Die erhöhte Inzidenz zeigt sich allerdings nicht durchgängig in der Literatur, unter anderem nicht in der größten, randomisierten Phase III-Studie hierzu.^{14 45}

Die Inzidenz einer radiogenen Dermatitis ($\geq$ CTC Grad III) im Bestrahlungsfeld in den größeren Studien (≥ 50 Patienten) bei Bestrahlungen im Kopf-Hals-Bereich wird mit 8% - 49%, bei Bestrahlungen im restlichen Körperbereich mit 0%-9% angegeben.

Ein direkter Vergleich bezüglich der dermalen Toxizität bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren wurde in zwei nicht randomisierten Studien angestellt, welche beide eine signifikante und deutliche Erhöhung der Rate an radiogener Dermatitis aufzeigten (⁹⁶: CETX vs. CDDP, 99 Patienten, $\geq$ III° Dermatitis 34% vs. 3%, $p < 0,01$, prospektiv; ¹⁰⁴: CETX vs. CDDP, 48 Patienten, $\geq$ III° Dermatitis 62% vs. 18%, $p < 0,0005$, retrospektiv).

Mehrere Studien geben bei Bestrahlungen im Kopf-Hals-Bereich Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz enoraler Mukositis.^{104 97 109 72} In anderen Studien zeigt sich die Inzidenz oraler Mukositis allerdings nicht erhöht.^{14 6}

Bestrahlungen im Bereich des Abdomens sowie Beckens

Die Datenlage bei Bestrahlungen im Beckenbereich ist gegenüber dem Kopf/Hals-Bereich geringer. Diarrhö ist als häufige Nebenwirkung (d.h. 1-10%) bei alleinigen Cetuximab-Applikation beschrieben. Bei simultaner Bestrahlung im Abdomen/Beckenbereich deuten einige Studien auf eine möglicherweise erhöhte Rate an Diarrhö hin, insbesondere die einzige randomisierte Phase II Studie ($n=83$ mit Cetuximab), in der beim Rektumkazinom nach neoadj. Chemotherapie (+/-Cetuximab), die Beckenbestrahlung mit Capecitabine +/- Cetuximab durchgeführt wurde.^{30 102} In der Cetuximab-Gruppe zeigte sich bei 10% der Patienten eine $\geq$ III° Diarrhö gegenüber 1% in der Kontroll-Gruppe. Eine Publikation berichtet von 60% III° Diarrhö, allerdings wurde hier zu Capecitabine und Cetuximab noch Irinotecan zur Beckenbestrahlung gegeben.⁴⁶

Bestrahlungen im Bereich des Mediastinums/Thorax

Die Datenlage bei Bestrahlungen im Beckenbereich ist gegenüber dem Kopf/Hals-Bereich ebenfalls geringer. Interstitielle Lungenerkrankungen sind als gelegentliche Nebenwirkung der alleinigen Cetuximab-Gabe beschrieben. In einigen Publikationen wurden Fälle von Pneumonitiden berichtet: in den größeren Studien ($n \geq 30$) liegt die $\geq$ III° Pneumonitisrate zwischen 0% und 7%.^{51 42 52 28 35 12 86} Mangels vergleichender Studien kann ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Pneumonitis nicht ausgeschlossen werden.

	Empfehlung
Statement	Bei geeigneten Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich ist eine primäre, definitive Radio-Immunotherapie simultan möglich.
Level of Evidence 1	Literatur 14 15
Empfehlungsgrad A	Über ein erhöhtes Risiko für eine höhergradige radiogene Dermatitis und Mukositis soll in der Aufklärung hingewiesen werden.
Level of Evidence Dermatitis 2 Mukositis 3	Literatur 1-19 Literatur 5,12,15,21,22
Empfehlungsgrad B	Die primäre simultane Radio-Immunotherapie anderer Tumorentitäten sollte weiterhin möglichst im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden. Eine Anwendung nach sorgfältiger einzelfallorientierter Risiko/Nutzenabwägung kann vorgenommen werden.
Level of Evidence 3	Literatur 25-30

14.3.4 Risikofaktoren für mögliche Nebenwirkungen

Spezielle, unabhängige Risikofaktoren für eine Cetuximab-verstärkte radiogene Dermatitis sind nicht bekannt. Die Risikofaktoren für eine erhöhte Hauttoxizität bei Bestrahlung mit Cetuximab scheinen sich nicht von denen bei alleiniger Bestrahlung zu unterscheiden. In einer Studie von Studer und Kollegen aus dem Jahr 2010 wurde ein signifikanter Zusammenhang der Inzidenz höhergradiger radiogener Dermatitis mit der Verwendung von Boli und einer Hautdosis >60 Gy beschrieben, bei Hautdosen von > 50 Gy zeigte sich ein nicht signifikanter Trend zur verstärkten dermalen Toxizität.⁹⁶

Insgesamt scheint die Inzidenz bzw. Stärke der radiogenen Dermatitis auch von der Bestrahlungsregion (Tumore des Kopf-/Halsbereichs vs. andere Körperregionen), der Fraktionierung, dem prätherapeutischen Hautzustand sowie der Hinzunahme klassischer Chemotherapien abzuhängen.¹⁰

	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Dosis in der Haut soll – soweit klinisch/onkologisch vertretbar – möglichst gering gehalten werden.
Level of Evidence 3	96

14.3.5 Prophylaxe / Therapie unerwünschter Wirkungen

Bezüglich der Prophylaxe der radiogenen Dermatitis im Zusammenhang mit Cetuximab gibt es keine Daten. Die Therapie der Cetuximab-assoziierten radiogenen Dermatitis wurde in mehreren Experten-Guidelines zusammengefasst, eine Validierung der Guidelines durch Studien steht noch aus. [13](#) [80](#) [10](#) [64](#)

	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bezüglich Prophylaxe und Therapie der Cetuximab-assoziierten radiogenen Dermatitis sollte die durch eine Expertenkommission erarbeitete detaillierte Behandlungs-Richtlinie aus dem Jahr 2011 von Bernier und Kollegen Anwendung finden
Level of Evidence 5	10

14.4 Erlotinib

14.4.1 Datenlage

Zur simultanen oder sequentiellen Anwendung von Erlotinib mit Strahlentherapie gibt es bislang maximal Phase II Studien. In den existierenden Studien wurden hauptsächlich Patienten mit NSCLC, Kopf-Hals-Tumoren oder Glioblastomen simultan oder sequentiell behandelt, ansonsten wurden ebenfalls Anwendungen bei Pankreas-Carcinom oder Zervix-Carcinom berichtet. Die Studie mit den meisten Patienten (99 Patienten, randomisiert Phase II) beschreibt die simultane Anwendung von Erlotinib mit Bestrahlung bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren.⁷⁰ Die nächstgrößten Studien beschreiben die simultane (79 Patienten; 65 Patienten) bzw. sequentielle (96 Patienten) Anwendung von Erlotinib bei Patienten mit höhergradigen Gliomen.¹⁶ [81](#) Im palliativen

Setting berichten zwei Studien von einer simultanen Ganzhirnbestrahlung zur Erlotinib-Therapie (40 Patienten, 11 Patienten).

14.4.2 Mögliche Nebenwirkungen allgemein

Für Erlotinib werden unabhängig von einer simultanen oder sequentiellen Strahlentherapie verschiedene Nebenwirkungen beschrieben: Am häufigsten genannt werden dabei $\geq$ III° „Rash“ (typischerweise erythematöser/papulopustulöser Ausschlag) in ca. 10 % und $\geq$ III° Diarrhö in ca. 5 % der Patienten. Des Weiteren werden u.a. bullöse und schuppige Hauterkrankungen (bis zur toxischen epidermalen Nekrolyse), Leberversagen, Gastrointestinale Blutungen und Perforationen, Epistaxis, Interstitielle Lungenerkrankungen und entzündliche Augenerkrankungen berichtet. (Ausführliche und vollständige Aufzählungen der möglichen Nebenwirkungen mit Einordnung der Häufigkeiten: siehe Fachinformation Tarceva®, Stand April 2013)

14.4.3 Mögliche Nebenwirkungen mit Strahlentherapie

Nebenwirkungen in Haut, Knochen und Weichteilen

Das Auftreten eines papulopustulären Exanthems ist eine typische Nebenwirkung von Erlotinib, welche geringgradig in bis zu $\frac{3}{4}$ der Patienten und höhergradig ($\geq$ III°) in bis zu 10% der Patienten unabhängig von Strahlentherapie beobachtet wird (siehe Fachinformation). Aus diesem Grund kann über die mögliche Verstärkung einer Radiodermatitis gemutmaßt werden. Eine vermehrte Auftreten von Radiodermatitis wurde in manchen Publikationen berichtet.^{48 49} In der Mehrheit der Studien wird eine spezielle Verstärkung der Radiodermatitis nicht erwähnt, allerdings von dem bekannten Auftreten des Erlotinib-typischen „Rash“ berichtet.^{70 81} Ein case report berichtet von einem Patienten mit exacerbiert Radiodermatitis: hier wurde allerdings noch zusätzlich Gefitinib zur Ganzhirnbestrahlung eingesetzt. Einige Case reports berichten von „Recall-Dermatitiden“ bei sequentieller Anwendung.^{27 61}

In einer Publikation wurde von einer erheblichen Rate an Normalgewebsnekrosen berichtet, allerdings wurde hier ein hypofraktioniert-akzeleriertes Konzept im Kopf-Halsbereich mit simultaner Chemotherapie-, Erlotinib- und Bevacizumab-Gabe eingesetzt.¹⁰⁸ In anderen Publikationen wurden keine signifikanten Nekroseraten beschrieben.

Nebenwirkungen bei Bestrahlungen im Abdomen sowie Becken

Das Auftreten von Diarrhö unter Erlotinib-Therapie ist eine bekannte Nebenwirkung, welche unabhängig von Strahlentherapie geringgradig (I/II°) bei ca. 50% der Patienten und höhergradig ($\geq$ III°) bei ca. 5% der Patienten unter Erlotinib-Therapie auftritt. Die Diarrhö stellt ebenso eine der häufigsten Nebenwirkungen bei Bestrahlungen im Abdomen/Becken dar. Über möglicherweise erhöhtes Risiko für höhergradige Diarrhö kann daher spekuliert werden. Die Datenlage zur simultanen oder sequentiellen Bestrahlung im Bauch/Beckenbereich ist allerdings leider gering. Einzelne Phase I Studien und Case reports (Zervix- und Pankreas-Carcinom insgesamt 36 Patienten) berichten von höhergradiger Diarrhö in ca. 15-20% der Patienten. Insbesondere erwähnt sei ein Case report von Silvano und Kollegen, die über einen Fall von fataler Diarrhö bei einer palliativen Bestrahlung im Bauchbereich mit einer Dosis von 2x 8 Gy berichten (BWK11-LWK3 ventrodorsale Gegenfelder). Ein erhöhtes Risiko für höhergradige Diarrhö ist anhand der vorliegenden Publikationen nicht auszuschließen.^{90 32 75}

Nebenwirkungen bei Bestrahlungen im Mediastinum, Thorax oder Hals.

Interstitielle Lungenerkrankungen sind eine mögliche gelegentliche Nebenwirkung bei der alleinigen Erlotinib-Anwendung. Daten zur simultanen oder sequentiellen Gabe von Erlotinib zur Strahlentherapie im Thoraxbereich sind leider nur wenig vorhanden.

Eine prospektive Studie sowie Case reports deuten auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für eine höhergradige Pneumonitis hin: es wurde von insgesamt vier Fällen einer fatalen Pneumonitis bzw. interstitieller Lungenerkrankung berichtet. Über zwei dieser Patienten wurde in einer retrospektiven Studie mit 25 Patienten berichtet.^{19 47 99} In der eben genannten Studie¹⁹ trat eine Pneumonitis $\geq$ III° in 3 der 25 Patienten (d.h. 12%) auf. In zwei weiteren größeren Studien zu Bestrahlungen im Thoraxbereich (n=54, n=34) wurden höhergradige Pneumonitiden in 2-3% der Patienten beobachtet.

Einzelne Publikationen deuten auf eine mögliche Verstärkung von Schleimhautreaktionen hin.^{92 40 108 22} Die einzige randomisierte Phase II Studie (Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich) mit insgesamt 99 Patienten im Erlotinib-Arm zeigt allerdings bezüglich Schleimhautreaktionen keine signifikanten Unterschiede.⁷⁰

Bestrahlungen im Bereich des Gehirns

Die Datenlage zur simultanen / sequentiellen Anwendung von Erlotinib ist bei Bestrahlungen im Gehirn mit insgesamt 400 ausgewerteten Patienten im Vergleich zu den anderen Regionen gut. In den vorliegenden Studien scheint die simultane oder sequentielle Einnahme von Erlotinib das Nebenwirkungsprofil der Strahlentherapie nicht in einem auffälligen Ausmaß zu verstärken. Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass es zum simultanen Einsatz keine randomisierte Studie gibt, so dass eine mögliche Erhöhung von Nebenwirkungen weiterhin nicht auszuschließen ist. Die einzige randomisierte Phase II Studie vergleicht Erlotinib mit Chemotherapie (TMZ bzw. BCNU) sequentiell mindestens drei Monate nach Strahlentherapie, die Verträglichkeit war dabei gut, strahlentherapie-assoziierte Spättoxizität wurde dabei aber primär nicht erhoben.

	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die simultane und zeitlich nahe sequentielle Anwendung von Erlotinib mit Strahlentherapie sollte nur im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden. Eine Anwendung nach sorgfältiger einzelfallorientierter Risiko-/Nutzenabwägung kann vorgenommen werden.
Level of Evidence 4	Literatur 25-30

14.5 Rituximab

14.5.1 Datenlage

In der Literatur findet sich eine Phase III –Studie⁷⁸, die eine konsolidierende Strahlentherapie (kurz) nach Rituximab(-CHOP) untersuchte, des weiteren mehrere Phase II-Studien und retrospektive Untersuchungen; häufig wurde die Toxizität dabei aber nicht systematisch untersucht, eine Häufung oder Verstärkung von strahlentherapeutischen Nebenwirkungen wurde allerdings nicht berichtet. Bezüglich der simultanen Anwendung von Rituximab mit Strahlentherapie gibt es bis 05/2012 eine Phase I/II Studie.³⁸

14.5.2 Mögliche Nebenwirkungen allgemein

Unabhängig von der Strahlentherapie sind für Rituximab u.a. folgende Nebenwirkungen beschrieben: Infusionsreaktionen, Infektionen, Herzerkrankungen, Hautreaktionen (incl. Toxische epidermale Nekrolyse), Diarrhö, interstitiellen Lungenerkrankungen. (Ausführliche und vollständige Aufzählungen der möglichen Nebenwirkungen mit Einordnung der Häufigkeit: siehe Fachinformation MabThera®, Stand Juni 2013)

14.5.3 Mögliche Nebenwirkungen

Spezifische verstärkte oder gehäufte Nebenwirkungen bei simultaner oder sequentieller Anwendung von Rituximab und Strahlentherapie scheinen nicht aufzutreten. Einschränkend bezüglich der sequentiellen Anwendung ist hinzuzufügen, dass die meisten Studien nicht spezifisch auf die Fragestellung Rituximab +/- Strahlentherapie ausgewertet wurden und daher auch bei z.T. hoher Fallzahl kritisch zu bewerten sind.

	Empfehlung
Empfehlungsgrad B Simultan	Die simultane Anwendung von Rituximab zur Bestrahlung sollte weiterhin möglichst im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden. Eine Anwendung nach sorgfältiger einzelfallorientierter Risiko/Nutzenabwägung kann vorgenommen werden.
Level of Evidence 4 simultan	Literatur 38
Literatur 41 76 78 79	Die sequentielle Anwendung von Strahlentherapie nach Rituximab ist durchführbar.
2b sequentiell	

14.6 Sorafenib

14.6.1 Datenlage

Es existieren keine randomisierten Studien zur simultanen oder sequentiellen Anwendung von Sorafenib mit Strahlentherapie. Insgesamt ist die Datenlage sehr eingeschränkt, in den wenigen existierenden Publikationen wurden Patienten mit Nierenzellkarzinomen, Hepatozellulären Karzinomen oder Gliomen bestrahlt. Die einzigen prospektiven Studien beschreiben die simultane bzw. sequentielle Anwendung von Sorafenib mit Bestrahlungen im zentralen Nervensystem. [95](#) [39](#) [29](#)

14.6.2 Mögliche Nebenwirkungen allgemein

Bei der Anwendung von Sorafenib ohne Strahlentherapie sind u.a. folgende Nebenwirkungen beschrieben: Blutungen, Diarrhö, Gastrointestinale Perforationen, Hautausschlag/Dermatitis, Blutbildveränderungen, Elektrolytverschiebungen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Herzbeschwerden. (Ausführliche und vollständige Aufzählungen der möglichen Nebenwirkungen mit Einordnung der Häufigkeit: siehe Fachinformation Nexavar®, Stand Februar 2013)

14.6.3 Mögliche Nebenwirkungen mit Strahlentherapie

Bestrahlungen im Bereich des Abdomens sowie Beckens

Bezüglich möglicher Nebenwirkungen von simultaner oder sequentieller Anwendung von Sorafenib mit Strahlentherapie ist die Datenlage bislang äußerst gering, Case reports deuten mit insgesamt 3 beschriebenen Fällen auf ein erhöhtes Risiko für Darmperforationen hin. Dies wurde bei simultaner Gabe von Sorafenib⁵⁰ als auch bei Beginn der Strahlentherapie zwei Tage nach Absetzen von Sorafenib²⁷ beschrieben.

Eine Fallbeschreibung berichtet von einer Sorafenib-assoziierten *Recall*-Dermatitis²³.

Bestrahlungen im Bereich des Gehirns/ZNS

Bezüglich möglicher Nebenwirkungen von simultaner oder sequentieller Anwendung von Sorafenib mit Bestrahlungen im Kopf/ZNS ist die Datenlage gering, es wurde bislang von ca. 125 Patienten berichtet, die eine konventionelle oder stereotaktische Bestrahlung in Hirn/ZNS simultan oder sequentiell zu Sorafenib erhielten. Die drei vorliegenden Studien zeigten bislang keine außergewöhnliche Häufung von strahlentherapie-assoziierten Toxizitäten.^{39 95 29} Mangels vergleichender Studien sind aber möglicherweise erhöhte Nebenwirkungen nicht auszuschließen.

	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die simultane und zeitlich nahe sequentielle Anwendung von Sorafenib mit Strahlentherapie sollte möglichst nur im Rahmen klinischer Studien erfolgen. Eine Anwendung nach sorgfältiger einzelfallorientierter Risiko-/Nutzenabwägung kann vorgenommen werden.
Level of Evidence 4	Literatur 1-3

14.6.4 Risikofaktoren für mögliche Nebenwirkungen

Die beschriebenen Darmperforationen (drei Patienten) traten jeweils im Sigma auf. Bei Bestrahlungen im Darmbereich scheint also nochmals besondere Vorsicht geboten. Eine spezielle Empfehlung kann auf Grund der geringen Datenlage aber nicht gegeben werden.

14.7 Sunitinib

14.7.1 Datenlage

Es gibt keine randomisierten Studien zur simultanen oder sequentiellen Anwendung von Sunitinib mit Strahlentherapie. Insgesamt ist die Datenlage knapp, in den wenigen existierenden Studien wurden hauptsächlich Metastasen von Nierenzellkarzinomen bestrahlt, ansonsten wurden ebenfalls simultane/sequentielle Anwendungen u.a. bei Gliomen, hepatozelluläre Karzinomen und Nasopharynx-Karzinomen berichtet. Die Studie mit den meisten Patienten (45 Patienten) beschreibt die simultane Anwendung von Sunitinib mit hypofraktionierter stereotaktischer Bestrahlung im zentralen Nervensystem⁹⁵. Bezüglich einer sequentiellen Anwendung existiert eine Studie mit 64 Patienten, bei denen Sunitinib nach Ganzhirn-Bestrahlung appliziert wurde. Eine Studie zur sequentiellen Anwendung von Sunitinib nach Strahlentherapie im Kopf/Hals-Bereich wurde auf Grund von Blutungskomplikationen abgebrochen, so dass auch die sequentielle Anwendung nicht unproblematisch zu sein scheint.

14.7.2 Mögliche Nebenwirkungen allgemein

Bei der Applikation von Sunitinib unabhängig von Strahlentherapie werden u.a. folgende unerwünschte Wirkungen beschrieben: Nierenversagen, Herzversagen, Embolien, gastrointestinale Perforation, Blutungen. (Ausführliche und vollständige Aufzählungen der möglichen Nebenwirkungen mit Einordnung der Häufigkeit: siehe Fachinformation Sutent®, Stand Februar 2013)

14.7.3 Mögliche Nebenwirkungen mit Bestrahlung

Bestrahlungen im Bereich des Abdomens, Thorax sowie Halses.

Bezüglich möglicher Nebenwirkungen von simultaner oder sequentieller Anwendung von Sunitinib mit Strahlentherapie ist die Datenlage bislang gering. Case reports und eine auf Grund der Nebenwirkungen abgebrochene Phase II Studie deuten aber auf eine mögliche Erhöhung der Risiken von Fistelbildung (Bronchiale Fistel bei Sunitinib 1 Woche nach palliativer Radiotherapie im Thorax³; gastro-pleuro-perikardiale Fistel bei Sequentieller Einnahme von Sunitinib nach einer Lungenstereotaxie⁷³). Des Weiteren wurden in einigen Publikationen Blutungen beschrieben (rektal, Gastrointestinal sowie im Halsbereich)^{49 20 55}. Die vermehrten Blutungskomplikationen traten übrigens auch bei sequentieller Anwendung von Sunitinib in Patienten mit Bestrahlungen im Kopf/Hals Bereich auf (III°-V° Blutungen bei 6 der 13 Patienten, davon zwei Todesfälle⁴⁹).

Eine Phase I Studie von Kao und Kollegen⁵⁵ berichtet von verstärktem Auftreten höhergradiger Zytopenien bei Bestrahlungen von Lebermetastasen – mechanistisch wird von den Autoren über einen verminderten hepatischen Metabolismus von Sunitinib spekuliert. Die Autoren berufen sich beim Vergleich Sunitinib und Strahlentherapie vs. alleiniger Strahlentherapie zudem auf unveröffentlichte Daten. Die Autoren empfehlen daher für die geplante Phase II-Studie eine Dosisminderung von Sunitinib auf 37,5 mg sowie den Ausschluss größerer Bestrahlungsvolumina (PTVs >6cm) in der Leber.

Zwei Fallbeschreibungen berichten von Sunitinib-assoziierten *Recall*-Phänomene (Dermatitis und Pneumonitis).

Bestrahlungen im Bereich des Gehirns

Bei Bestrahlungen im ZNS-Bereich wurden bislang keine besondere Veränderung der strahlentherapie-assoziierten Toxizitäten berichtet, insbesondere Blutungen wurden nicht gehäuft beschrieben. Die Datenlage zu Bestrahlungen im ZNS-Bereich mit Sunitinib ist allerdings ebenfalls gering, eine verstärkte Blutungsgefahr kann hier bislang mangels Daten nicht ausgeschlossen werden.

	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die simultane und zeitlich nahe sequentielle Anwendung von Sunitib mit Strahlentherapie sollte möglichst nur im Rahmen klinischer Studien erfolgen. Eine Anwendung nach sorgfältiger einzelfallorientierter Risiko/ Nutzenabwägung kann vorgenommen werden.
Level of Evidence 4	Literatur 1-6

14.7.4 Risikofaktoren für mögliche Nebenwirkungen

Die beschriebenen Nebenwirkungen traten insbesondere bei nicht im ZNS lokalisierten Bestrahlungen auf: im oberen Gastrointestinal-Trakt, Hals, Bronchen sowie der Lunge. Daher scheint bei Bestrahlungen in der Nähe dieser Organe nochmals besondere Vorsicht geboten. Hier ist die Datenlage zu gering um daraus eine Empfehlung abzuleiten.

14.8 Trastuzumab

14.8.1 Datenlage

Die simultane und sequentielle Anwendung von Trastuzumab zur Strahlentherapie wurde bis 05/2012 in zwei großen Publikationen bei Patientinnen mit Mamma Karzinom untersucht. Die Publikationen basieren auf den Daten des NCCTG N9831 Trials⁴³ und des HERA-Trials⁹⁸.

Bezüglich der Bestrahlung in anderen Regionen des Körpers simultan zur Trastuzumab-Gabe gibt es nur drei weitere Publikationen: eine berichtet von der simultanen palliativen Ganzhirn-Bestrahlung beim metastasierten Mamma-Karzinom und zwei von der definitiven Radiochemo-Immunotherapie beim lokal fortgeschrittenen Ösophagus-Karzinom.

14.8.2 Mögliche Nebenwirkungen allgemein

Unabhängig von der Strahlentherapie sind für Trastuzumab u.a. folgende Nebenwirkungen beschrieben: Kardiotoxizität, Infusionsreaktionen, interstitielle Lungenerkrankungen, Diarrhö, Erytheme. (Ausführliche und vollständige Aufzählungen der möglichen Nebenwirkungen mit Einordnung der Häufigkeit: siehe Fachinformation Herceptin®, Stand Januar 2013)

14.8.3 Mögliche Nebenwirkungen

Bestrahlungen im Bereich der Mammae/Thorax

Höhergradige **Kardiotoxizität** ist als seltene mögliche Nebenwirkung bei der Gabe von Trastuzumab auch ohne Strahlentherapie in der Literatur beschrieben^{82 98}. Da eine mögliche Kardiotoxizität der Strahlentherapie im Thoraxbereich (insbesondere auch beim Mamma-Carcinom) von Relevanz ist, wurde über mögliche additive kardiotoxische Effekte spekuliert.⁸⁹ Diese Fragestellung wurde in zwei großen Studien bearbeitet: Halyard und Kollegen konnten in über 1 500 Patientinnen des NCCTG N9831 Trials keine erhöhte Inzidenz kardialer Ereignisse durch Trastuzumab in Kombination mit Bestrahlung feststellen.⁴³ Ebenso zeigte sich in einer Subgruppen-Analyse des HERA-Trials der Faktor „vorangegangene Bestrahlung der linken Brust“ (654 Patientinnen) als nicht signifikant mit der Inzidenz kardialer Ereignisse verknüpft⁹⁸. Weitere kleinere Studien konnten ebenfalls bisher keine Erhöhung an schwerwiegender Kardiotoxizität nachweisen^{1 7 18 89}. Ein längerfristiges Follow-up (bislang 3,7 Jahre) und ein langfristiges kardiales Monitoring sind erforderlich. Des Weiteren konnte in den Studien eine geringgradige Kardiotoxizität methodisch nicht erfasst werden⁶⁸.

In der Fachinformation Herceptin® werden schwerwiegende interstitielle Lungenerkrankungen durch Trastuzumab-Anwendungen beschrieben, eine simultane oder sequentielle Anwendung von Strahlentherapie mit relevanter Lungenbelastung könnte daher das Risiko für ein Auftreten von Pneumonitiden erhöhen. In den beiden vorliegenden Studien wurde allerdings keine Erhöhung von Pneumonitisraten durch Kombination von Strahlentherapie mit Trastuzumab beschrieben^{43 57}.

In case reports wird eine Recall-Dermatitis²³ sowie eine mögliche radiogenen Myelitis unter kombinierter Therapie mit Trastuzumab beschrieben.⁶⁵

Bestrahlungen im Bereich des Gehirns

Außerhalb des Thorax-Bereichs gibt es bis dato nur eine Studie, welche bei simultaner Trastuzumab-Gabe zur Ganzhirn-Bestrahlung von keinem erhöhtem Nebenwirkungsrisiko berichtete⁸⁵. Daten zur simultanen Trastuzumab-Gabe und abdominellen Bestrahlungen liegen nicht vor.

	Empfehlung
Statement Simultan/ sequentiell	Eine simultane und sequentielle Gabe von Trastuzumab zur Strahlentherapie der Mamma ist möglich.
Level of Evidence 1	Literatur 1,2,6
0 palliativ	Im palliativen Setting scheint eine simultane Radio-Immunotherapie bei Ganzhirnbestrahlungen möglich. Zur simultanen Radio-Immunotherapie in anderen Körperbereichen gibt es keine Daten; sie kann bei palliativen Situationen im Einzelfall erwogen werden.
4 Palliativ	Literatur 85

	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine möglicherweise verstärkte Kardiotoxizität bei der Kombination von Brustbestrahlungen mit Trastuzumabgabe kann im langfristigen Verlauf nicht ausgeschlossen werden. Langfristige kardiale Nachsorge sollte durchgeführt werden.
Level of Evidence 5	Literatur 8

14.8.4 Risikofaktoren für mögliche Nebenwirkungen

Eine Minimierung der Dosis im Herzen sollte angestrebt werden.

Literatur

1. Anderson PR, Freedman G, Li T, et al (2009) Concurrent Trastuzumab and Breast Radiotherapy in the Adjuvant Setting: Analysis of Acute Toxicity (ASTRO-Abstract). Int J Radiat Oncol Biol Phys;75:S202-S3.
2. Argiris A, Heron DE, Smith RP, et al (2010) Induction docetaxel, cisplatin, and cetuximab followed by concurrent radiotherapy, cisplatin, and cetuximab and maintenance cetuximab in patients with locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol;28:5294-300.
3. Basille D, Andrejak M, Bentayeb H, et al (2010) Bronchial fistula associated with sunitinib in a patient previously treated with radiation therapy. Ann Pharmacother;44:383-6.
4. Beal K, Abrey LE, Gutin PH (2011) Antiangiogenic agents in the treatment of recurrent or newly diagnosed glioblastoma: analysis of single-agent and combined modality approaches. Radiat Oncol;6:2.
5. Bège T, Lelong B, Viret F, et al (2009) Bevacizumab-related surgical site complication despite primary tumor resection in colorectal cancer patients. Ann Surg Oncol;16:856-60.
6. Beijer YJ, Koopman M, Terhaard CHJ, et al (2012) Outcome and toxicity of radiotherapy combined with chemotherapy or cetuximab for head and neck cancer: our experience in one hundred and twenty-five patients. Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery.
7. Belkacémi Y, Gligorov J, Ozsahin M, et al (2008) Concurrent trastuzumab with adjuvant radiotherapy in HER2-positive breast cancer patients: acute toxicity analyses from the French multicentric study. Ann Oncol;19:1110-6.
8. Benoit A, Ducray F, Cartalat-Carel S, et al (2010) Favorable outcome with bevacizumab after poor outcome with steroids in a patient with temporal lobe and brainstem radiation necrosis. Journal of neurology;5-6.
9. Berger B, Belka C (2008) Severe skin reaction secondary to concomitant radiotherapy plus cetuximab. Radiat Oncol;3:5.
10. Bernier J, Russi EG, Homey B, et al (2011) Management of radiation dermatitis in patients receiving cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: proposals for a revised grading system and consensus management guidelines. Ann Oncol;22:2191-200.
11. Birnbaum A, Dipetrillo T, Rathore R, et al (2010) Cetuximab, paclitaxel, carboplatin, and radiation for head and neck cancer: a toxicity analysis. Am J Clin Oncol;33:144-7.
12. Blumenschein GR, Paulus R, Curran WJ, et al (2011) Phase II study of cetuximab in combination with chemoradiation in patients with stage IIIA/B non-small-cell lung cancer: RTOG 0324. J Clin Oncol;29:2312-8.

13. Bölke E, Gerber PA, Lammering G, et al (2008) Development and management of severe cutaneous side effects in head-and-neck cancer patients during concurrent radiotherapy and cetuximab. *Strahlenther Onkol*;184:105-10.
14. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al (2006) Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*;354:567-78.
15. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al (2010) Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *The Lancet Oncology*;11:21-8.
16. Brown PD, Krishnan S, Sarkaria JN, et al (2008) Phase I/II trial of erlotinib and temozolomide with radiation therapy in the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme: North Central Cancer Treatment Group Study N0177. *J Clin Oncol*;26:5603-9.
17. Budach W, Bölke E, Homey B (2007) Severe cutaneous reaction during radiation therapy with concurrent cetuximab. *N Engl J Med*;357:514-5.
18. Causa L, Kirova YM, Gault N, et al (2011) The acute skin and heart toxicity of a concurrent association of trastuzumab and locoregional breast radiotherapy including internal mammary chain: a single-institution study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*;47:65-73.
19. Chang C-C, Chi K-H, Kao S-J, et al (2011) Upfront gefitinib/erlotinib treatment followed by concomitant radiotherapy for advanced lung cancer: A mono-institutional experience. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*;73:189-94.
20. Chi K-H, Liao C-S, Chang C-C, et al (2010) Angiogenic blockade and radiotherapy in hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;78:188-93.
21. Chira C, Jacob J, Derhem N, et al (2011) Preliminary experience of whole-brain radiation therapy (WBRT) in breast cancer patients with brain metastases previously treated with bevacizumab-based chemotherapy. *Journal of neuro-oncology*;105:401-8.
22. Choong NW, Mauer AM, Haraf DJ, et al (2008) Phase I trial of erlotinib-based multimodality therapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*;3:1003-11.
23. Chung C, Dawson LA, Joshua AM, et al (2010) Radiation recall dermatitis triggered by multi-targeted tyrosine kinase inhibitors: sunitinib and sorafenib. *Anti-cancer drugs*;21:206-9.
24. Crane CH, Ellis LM, Abbruzzese JL, et al (2006) Phase I trial evaluating the safety of bevacizumab with concurrent radiotherapy and capecitabine in locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*;24:1145-51.
25. Crane CH, Winter K, Regine WF, et al (2009) Phase II study of bevacizumab with concurrent capecitabine and radiation followed by maintenance gemcitabine and bevacizumab for locally advanced pancreatic cancer: Radiation Therapy Oncology Group RTOG 0411. *J Clin Oncol*;27:4096-102.
26. Crane CH, Eng C, Feig BW, et al (2010) Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;76:824-30.
27. Dauendorffer J-N, Dupuy A (2009) Radiation recall dermatitis induced by erlotinib. *Journal of the American Academy of Dermatology*;61:1086.

28. De Vita F, Orditura M, Martinelli E, et al (2011) A multicenter phase II study of induction chemotherapy with FOLFOX-4 and cetuximab followed by radiation and cetuximab in locally advanced oesophageal cancer. *Br J Cancer*;104:427-32.
29. Den RB, Kamrava M, Sheng Z, et al (2013) A phase I study of the combination of sorafenib with temozolomide and radiation therapy for the treatment of primary and recurrent high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;85:321-8.
30. Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, et al (2012) Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol*;30:1620-7.
31. Dipetrillo T, Pricolo V, Lagares-Garcia J, et al (2010) Neoadjuvant Bevacizumab, Oxaliplatin, 5-Fluorouracil, and Radiation for Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;1-6.
32. Duffy a, Kortmanský J, Schwartz GK, et al (2008) A phase I study of erlotinib in combination with gemcitabine and radiation in locally advanced, non-operable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol*;19:86-91.
33. Giro C, Berger B, Bolke E, et al (2009) High rate of severe radiation dermatitis during radiation therapy with concurrent cetuximab in head and neck cancer: results of a survey in EORTC institutes. *Radiother Oncol*;90:166-71.
34. Gore E, Currey A, Choong N (2009) Tracheoesophageal fistula associated with bevacizumab 21 months after completion of radiation therapy. *Journal of Thoracic Oncology*;4:1590-1.
35. Govindan R, Bogart J, Stinchcombe T, et al (2011) Randomized phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 30407. *J Clin Oncol*;29:3120-5.
36. Goyal S, Rao MS, Khan A, et al (2010) Evaluation of Acute Locoregional Toxicity in Patients with Breast Cancer Treated with Adjuvant Radiotherapy in Combination with Bevacizumab. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;79:408-13.
37. Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K, et al (2009) Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;75:156-63.
38. Haidenberger A, Fromm-Haidenberger S, de Vries A, et al (2011) Feasibility and toxicity of concomitant radio/immunotherapy with MabThera (Rituximab®) for patients with non-Hodkin's Lymphoma: results of a prospective phase I/II study. *Strahlenther Onkol*;187:300-5.
39. Hainsworth JD, Ervin T, Friedman E, et al (2010) Concurrent radiotherapy and temozolomide followed by temozolomide and sorafenib in the first-line treatment of patients with glioblastoma multiforme. *Cancer*;116:3663-9.
40. Hainsworth JD, Spigel DR, Greco FA, et al (2011) Combined modality treatment with chemotherapy, radiation therapy, bevacizumab, and erlotinib in patients with locally advanced squamous carcinoma of the head and neck: a phase II trial of the Sarah Cannon oncology research consortium. *Cancer journal (Sudbury, Mass)*;17:267-72.
41. Halasz LM, Jacene Ha, Catalano PJ, et al (2012) Combined modality treatment for PET-positive non-Hodgkin lymphoma: favorable outcomes of combined modality treatment for

patients with non-Hodgkin lymphoma and positive interim or postchemotherapy FDG-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;83:e647-54.

42. Hallqvist a, Wagenius G, Rylander H, et al (2010) Concurrent cetuximab and radiotherapy after docetaxel-cisplatin induction chemotherapy in stage III NSCLC: satellite--a phase II study from the Swedish Lung Cancer Study Group. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*;71:166-72.

43. Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC, et al (2009) Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J Clin Oncol*;27:2638-44.

44. Hapani S, Chu D, Wu S (2009) Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *The lancet oncology*;10:559-68.

45. Heron DE, Rwigema JC, Gibson MK, et al (2011) Concurrent cetuximab with stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a single institution matched case-control study. *Am J Clin Oncol*;34:165-72.

46. Horisberger K, Treschl A, Mai S, et al (2009) Cetuximab in combination with capecitabine, irinotecan, and radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer: results of a Phase II MARGIT trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;74:1487-93.

47. Hsieh C-H, Chang H-T, Lin S-C, et al (2010) Toxic risk of stereotactic body radiotherapy and concurrent helical tomotherapy followed by erlotinib for non-small-cell lung cancer treatment--case report. *BMC cancer*;10:696.

48. Huang Y-J, Liu S-F, Wang C-J, et al (2008) Exacerbated radiodermatitis and bilateral subdural hemorrhage after whole brain irradiation combined with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastases in lung cancer. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*;59:407-10.

49. Hui EP, Ma BBY, King aD, et al (2011) Hemorrhagic complications in a phase II study of sunitinib in patients of nasopharyngeal carcinoma who has previously received high-dose radiation. *Ann Oncol*;22:1280-7.

50. Inoue T, Kinoshita H, Komai Y, et al (2012) Two cases of gastrointestinal perforation after radiotherapy in patients receiving tyrosine kinase inhibitor for advanced renal cell carcinoma. *World journal of surgical oncology*;10:167.

51. Jatoi a, Schild SE, Foster N, et al (2010) A phase II study of cetuximab and radiation in elderly and/or poor performance status patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (N0422). *Ann Oncol*;21:2040-4.

52. Jensen AD, Mnter MW, Bischoff HG, et al (2011) Combined treatment of nonsmall cell lung cancer NSCLC stage III with intensity-modulated RT radiotherapy and cetuximab: the NEAR trial. *Cancer*;117:2986-94.

53. Jeyaretna DS, Curry WT, Batchelor TT, et al (2011) Exacerbation of cerebral radiation necrosis by bevacizumab. *J Clin Oncol*;29:e159-62.

54. Kabbinar FF, Flynn PJ, Kozloff M, et al (2012) Gastrointestinal perforation associated with bevacizumab use in metastatic colorectal cancer: results from a large treatment observational cohort study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*;48:1126-32.

55. Kao J, Packer S, Vu HL, et al (2009) Phase 1 study of concurrent sunitinib and image-guided radiotherapy followed by maintenance sunitinib for patients with oligometastases: acute toxicity and preliminary response. *Cancer*;115:3571-80.

56. Kelly PJ, Dinkin MJ, Drappatz J, et al (2010) Unexpected late radiation neurotoxicity following bevacizumab use: a case series. *Journal of neuro-oncology*.
57. Koukourakis MI, Manavis J, Simopoulos C, et al (2005) Hypofractionated Accelerated Radiotherapy With Cytoprotection Combined With Trastuzumab, Liposomal Doxorubicine, and Docetaxel in c-erbB-2???Positive Breast Cancer. *Am J Clin Oncol*;28:495-500.
58. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sheldon H, et al (2009) Phase I/II trial of bevacizumab and radiotherapy for locally advanced inoperable colorectal cancer: vasculature-independent radiosensitizing effect of bevacizumab. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*;15:7069-76.
59. Koutcher LD, Wolden S, Lee N (2009) Severe radiation dermatitis in patients with locally advanced head and neck cancer treated with concurrent radiation and cetuximab. *Am J Clin Oncol*;32:472-6.
60. Kuhnt T, Sandner a, Wendt T, et al (2010) Phase I trial of dose-escalated cisplatin with concomitant cetuximab and hyperfractionated-accelerated radiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol*;21:2284-9.
61. Lacouture ME, Hwang C, Marymont MH, et al (2007) Temporal dependence of the effect of radiation on erlotinib-induced skin rash. *J Clin Oncol*;25:2140; author reply 1.
62. Lai A, Tran A, Nghiemphu PL, et al (2010) Phase II Study of Bevacizumab Plus Temozolomide During and After Radiation Therapy for Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol*;29.
63. Landry JC, Feng Y, Cohen SJ, et al (2013) Phase 2 study of preoperative radiation with concurrent capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab followed by surgery and postoperative 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin (FOLFOX), and bevacizumab in patients with locally advanced rectal cancer: ECOG 3204. *Cancer*;119:1521-7.
64. Langendijk Ja, Oosting SF (2011) Grading system and management guidelines for dermatitis induced by head and neck radiotherapy plus cetuximab: clinical validation required. *Ann Oncol*;22:2157-9.
65. Law AB, Evans T, Hayward RL, et al (2009) Possible Radiation Sensitisation by Trastuzumab Leading to Radiation-Induced Myelitis. *Breast care (Basel)*;4:40-2.
66. Lind J, Senan S, Smit E (2012) Pulmonary Toxicity After Bevacizumab and Concurrent Thoracic Radiotherapy Observed in a Phase I Study for Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung. *J Clin Oncol*;30.
67. Lordick F, Geinitz H, Theisen J, et al (2006) Increased risk of ischemic bowel complications during treatment with bevacizumab after pelvic irradiation: report of three cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;64:1295-8.
68. Magné N, Védrine L, Chargari C (2009) Impact on cardiac toxicity with trastuzumab and radiotherapy: the question is still ongoing. *J Clin Oncol*;27:e239; author reply e40-1.
69. Marijnen C, Rutten HJ, de Wilt H, et al (2008) Preoperative chemoradiotherapy regimen with capecitabine and bevacizumab in locally advanced rectal cancer: A feasibility study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). (ASCO abstract). *J Clin Oncol*.
70. Martins RG, Parvathaneni U, Bauman JE, et al (2013) Cisplatin and Radiotherapy With or Without Erlotinib in Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*;1-10.

71. Matuschek C, Bölke E, Nawatny J, et al (2011) Bevacizumab as a treatment option for radiation-induced cerebral necrosis. *Strahlenther Onkol*;187:135-9.
72. Merlano M, Russi E, Benasso M, et al (2011) Cisplatin-based chemoradiation plus cetuximab in locally advanced head and neck cancer: a phase II clinical study. *Ann Oncol*;22:712-7.
73. Neri A, Lambert Y, Marrelli D, et al (2013) Gastro-pleuro-pericardial fistula following combined radiation and chemotherapy for lung metastases from renal cell carcinoma: report of a case. *Surgery today*:12-5.
74. Niyazi M, Ganswindt U, Schwarz SB, et al (2010) Irradiation and Bevacizumab in High-Grade Glioma Retreatment Settings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*:1-10.
75. Nogueira-Rodrigues A, do Carmo CC, Viegas C, et al (2008) Phase I trial of erlotinib combined with cisplatin and radiotherapy for patients with locally advanced cervical squamous cell cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*;14:6324-9.
76. Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al (2008) Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol*;26:2258-63.
77. Peters NAJB, Richel DJ, Verhoeff JJC, et al (2008) Bowel perforation after radiotherapy in a patient receiving sorafenib. *J Clin Oncol*;26:2405-6.
78. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al (2006) CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *The lancet oncology*;7:379-91.
79. Phan J, Mazloom A, Medeiros LJ, et al (2010) Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol*;28:4170-6.
80. Pinto C, Barone CA, Girolomoni G, et al (2011) Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. *Oncologist*;16:228-38.
81. Prados MD, Chang SM, Butowski N, et al (2009) Phase II study of erlotinib plus temozolomide during and after radiation therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme or gliosarcoma. *J Clin Oncol*;27:579-84.
82. Procter M, Suter TM, de Azambuja E, et al (2010) Longer-Term Assessment of Trastuzumab-Related Cardiac Adverse Events in the Herceptin Adjuvant (HERA) Trial. *J Clin Oncol*;28.
83. Pryor DI, Burmeister E, Burmeister BH, et al (2011) Distinct patterns of stomatitis with concurrent cetuximab and radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Oral oncology*;47:984-7.
84. Resch G, De Vries A, Öfner D, et al (2011) Preoperative treatment with capecitabine, bevacizumab and radiotherapy for primary locally advanced rectal cancer - A two stage phase II clinical trial. *Radiother Oncol*;102:8-11.
85. Riahi Idrissi H, Chargari C, Bollet MA, et al (2011) [Concurrent whole-brain radiotherapy with trastuzumab for treatment of brain metastases in breast cancer patients: questions and answers]. *Bull Cancer*;98:425-32.

86. Safran H, Suntharalingam M, Dipetrillo T, et al (2008) Cetuximab with concurrent chemoradiation for esophagogastric cancer: assessment of toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;70:391-5.
87. Seiwert TY, Haraf DJ, Cohen EEW, et al (2008) Phase I study of bevacizumab added to fluorouracil- and hydroxyurea-based concomitant chemoradiotherapy for poor-prognosis head and neck cancer. *J Clin Oncol*;26:1732-41.
88. Selzer E, Liederer S, Lemaire C, et al (2011) Incidence of dermatitis in head and neck cancer patients treated with primary radiotherapy and cetuximab. *Strahlenther Onkol*;187:373-7.
89. Shaffer R, Tyldesley S, Rolles M, et al (2009) Acute cardiotoxicity with concurrent trastuzumab and radiotherapy including internal mammary chain nodes: a retrospective single-institution study. *Radiother Oncol*;90:122-6.
90. Silvano G, Lazzari G, Lovecchio M, et al (2008) Acute and fatal diarrhoea after erlotinib plus abdominal palliative hypofractionated radiotherapy in a metastatic non-small cell lung cancer patient: a case report. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*;61:270-3.
91. Small W, Mulcahy MF, Rademaker A, et al (2011) Phase II trial of full-dose gemcitabine and bevacizumab in combination with attenuated three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;80:476-82.
92. Socinski Ma, Stinchcombe TE, Moore DT, et al (2012) Incorporating bevacizumab and erlotinib in the combined-modality treatment of stage III non-small-cell lung cancer: results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol*;30:3953-9.
93. Spigel DR, Hainsworth JD, Yardley Da, et al (2010) Tracheoesophageal fistula formation in patients with lung cancer treated with chemoradiation and bevacizumab. *J Clin Oncol*;28:43-8.
94. Spigel DR, Bendell JC, McCleod M, et al (2012) Phase II study of bevacizumab and chemoradiation in the preoperative or adjuvant treatment of patients with stage II/III rectal cancer. *Clinical colorectal cancer*;11:45-52.
95. Staehler M, Haseke N, Nuhn P, et al (2011) Simultaneous anti-angiogenic therapy and single-fraction radiosurgery in clinically relevant metastases from renal cell carcinoma. *BJU international*;108:673-8.
96. Studer G, Brown M, Salgueiro EB, et al (2010) Grade 3/4 Dermatitis in Head and Neck Cancer Patients Treated with Concurrent Cetuximab and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;1-8.
97. Suntharalingam M, Kwok Y, Goloubeva O, et al (2012) Phase II study evaluating the addition of cetuximab to the concurrent delivery of weekly carboplatin, paclitaxel, and daily radiotherapy for patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;82:1845-50.
98. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al (2007) Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*;25:3859-65.
99. Um S-J, Lee S-K, Yang DK, et al (2009) Fatal interstitial lung disease after erlotinib administration in a patient with radiation fibrosis. *The clinical respiratory journal*;3:181-4.
100. Urošević-Maiwald M, Harr T, French L, et al (2012) Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis overlap in a patient receiving cetuximab and radiotherapy for head and neck cancer. *International Journal of Dermatology*;864-7.

101. Valeriani M, Muni R, Osti MF, et al (2012) Acute toxicity in 14 patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma treated with concurrent cetuximab and radiotherapy. *La Radiologia medica*;117:125-32.
102. Velenik V, Ocvirk J, Oblak I, et al (2010) A phase II study of cetuximab, capecitabine and radiotherapy in neoadjuvant treatment of patients with locally advanced resectable rectal cancer. *Eur J Surg Oncol*;36:244-50.
103. Velenik V, Ocvirk J, Music M, et al (2011) Neoadjuvant capecitabine, radiotherapy, and bevacizumab (CRAB) in locally advanced rectal cancer: results of an open-label phase II study. *Radiat Oncol*;6:105.
104. Walsh L, Gillham C, Dunne M, et al (2011) Toxicity of cetuximab versus cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer (LAHNSCC). *Radiother Oncol*;98:38-41.
105. Willett C, Boucher Y (2005) Surrogate Markers for Antiangiogenic Therapy and Dose-Limiting Toxicities for Bevacizumab With Radiation and Chemotherapy: Continued Experience of a Phase I Trial in Rectal Cancer Patients. *J Clin Oncol*;23:8134-6.
106. Willett CG, Duda DG, di Tomaso E, et al (2009) Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study. *J Clin Oncol*;27:3020-6.
107. Willett CG, Duda DG, Ancukiewicz M, et al (2010) A safety and survival analysis of neoadjuvant bevacizumab with standard chemoradiation in a phase I/II study compared with standard chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *The oncologist*;15:845-51.
108. Yoo DS, Kirkpatrick JP, Craciunescu O, et al (2012) Prospective trial of synchronous bevacizumab, erlotinib, and concurrent chemoradiation in locally advanced head and neck cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*;18:1404-14.
109. Zwicker F, Roeder F, Thieke C, et al (2011) IMRT Reirradiation with Concurrent Cetuximab Immunotherapy in Recurrent Head and Neck Cancer. *Strahlenther Onkol*;32-8.