

Viele Tumorthérapien haben einen Einfluss auf die Mundhöhle und ihre verschiedenen Gewebe und Funktionen. Die Komplexität der Therapien und ihrer Risiken und Nebenwirkungen nehmen immer mehr zu. Für eine Zahnarztpraxis, in der oft nur wenige Patienten pro Jahr von einer Tumorerkrankung betroffen sind (und dann noch mit jeweils einer anderen), und wo häufig nur wenig Informationen durch die onkologischen Behandler ankommen, ist dies eine besondere Herausforderung. Die vorliegende Artikelserie soll einen Überblick über besondere Probleme der zahnärztlichen Behandlung onkologischer Patienten geben und für das gesamte Team eine Sensibilisierung bezüglich potenzieller Probleme schaffen.

Dr. Dr. Riesenbeck
[Infos zur Autorin]



Dr. Beck-Mannagetta
[Infos zum Autor]



Teil 1 des Artikels
[E-Paper]



Patienten unter Tumorthherapie: Intensive Betreuung der Mundhöhle

Teil 2: Systemtherapie und Nebenwirkungen

Dr. Dorothea Riesenbeck, Dr. Johann Beck-Mannagetta



Abb. 1: CT-Bild mit großem Oropharynx-Tumor links und Lymphknotenbefall

Im ersten Teil (Prophylaxe Journal 3/15, siehe QR-Code) stand die Strahlentherapie im Fokus. Der zweite Teil soll nun auf die Probleme und Besonderheiten bei onkologischer Systemtherapie hinweisen. Dabei steht mehr als bei der Strahlentherapie immer auch im Vordergrund, dass die lokale und systemische Immunabwehr oft erheblich geschwächt ist. Infektionen spielen daher eine größere Rolle als bei alleiniger Bestrahlung.

Systemtherapie von Kopf-Hals-Tumoren

Die Systemtherapie ist bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (Abb. 1) ein wesentlicher, häufig notwendiger Bestandteil der Behandlung. Dabei werden überwiegend Schemata mit den Medikamenten Cisplatin, 5-Fluorouracil und Cetuximab eingesetzt. Diese können simultan zur Bestrahlung gegeben werden, aber auch allein oder in Kombi-

nation miteinander. In Kürze wird mit den sogenannten Checkpointinhibitoren (z.B. Pembrolizumab und Nivolumab) eine dritte Substanzklasse bei Kopf-Hals-Tumoren zugelassen, die das Immunsystem – speziell die T-Lymphozyten – stimuliert und in Studien bemerkenswerte Effekte bei vergleichsweise geringen Nebenwirkungen gezeigt hat. Bei Cisplatin und 5-Fluorouracil handelt es sich um klassische Chemotherapeutika, die allein oder in Kombination mit Bestrahlung eingesetzt werden. Sie wirken durch Abtötung von Tumorzellen speziell in der Schleimhaut. Sie sind effektiv an allen Schleimhäuten und somit nicht nur im Zielgebiet, sondern überall im Körper. Simultan gegeben intensivieren sie die Wirkung der Bestrahlung; allein oder in Kombination miteinander ohne Bestrahlung gegeben (dann meist in höherer Dosis) besitzen sie eine gewisse Wahrscheinlichkeit, Tumorzellen abzutöten, auch in der metastasierten Situation.

Cetuximab ist ein neueres Medikament aus der Gruppe der zielgerichteten Therapeutika. Es handelt sich um einen EGFR-Antikörper (epithelial growth factor receptor-Antikörper). Durch Bindung an den Rezeptor führt es zur Unterdrückung von vielen Stoffwechselwegen; das Wachstum, die Vermehrung und Ausbreitung von Tumorzellen wird reduziert, ebenso die Blutversorgung des Tumors und die Reparatur von Schäden durch andere Therapien. Es wird u.a. eingesetzt für die Behandlung lokal fortgeschrittener und metastasierter/rezidivierender Tumore im Kopf-Hals-Bereich mit oder ohne simultane Bestrahlung. Das Spektrum der Nebenwirkungen umfasst bei der Chemotherapie alle Arten der Schleimhautreaktion. Sie können einzeln oder zusammen auftreten, meist innerhalb der ersten Woche nach der Infusion. Übelkeit und Erbrechen werden heute durch die angemessene prophylaktische Medikamentengabe vermieden oder gering gehalten, kommen aber dennoch vor, Durchfall ist außerdem möglich. In der Kombination mit reduzierter Trinkmenge und Nahrungsaufnahme kann es dann rasch zu einem Austrocknen und einer dadurch bedingten Verschlechterung des Gesamtzustands kommen, weshalb hier besondere Aufmerksamkeit geboten ist. Der Verlust der Haare kann vorkommen, ist aber eher selten (im Bestrahlungsareal werden die Haare auf jeden Fall ausgehen). Es besteht eine höhere Anfälligkeit für Entzündungen im Mund und trockene Schleimhaut. Ein wesentlicher Faktor sind auch die Veränderungen bei der Blutbildung, hier sind regelmäßige Kontrollen nötig. Bei der Therapie mit Cetuximab kommt es hauptsächlich zu Hautveränderungen

Nebenwirkungen der Systemtherapie von Kopf-Hals-Tumoren

Chemotherapie (Cisplatin, 5 FU)

- Übelkeit, Erbrechen
- Haarverlust (Cisplatin)
- Durchfall
- Trockenheit der Schleimhäute
- Blutbildveränderungen

Cetuximab

- Hautveränderungen (Abb. 2)
- Sh-Veränderungen
- Nagelproblemen
- BB-Veränderungen

(Abb. 2). Oft entstehen akneartige Bilder (Rash) und trockene Hautirritationen, insbesondere im Gesichtsbereich. Hierzu wird eine spezielle Prophylaxe angewendet, wodurch das Ausmaß sehr reduziert werden kann. Eine starke Hautreaktion geht oft mit einer verbesserten Wirksamkeit des Medikaments einher. Veränderungen können auch die Schleimhaut (Austrocknung, Aphthenbildung) und das Nagelbett betreffen. Blutbildveränderungen sind unter Cetuximab eher selten.

Grundsätzlich ist die Ernährung bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren während der Behandlung ein wichtiges Thema. Schmerzen und Schluckbeschwerden, ein schlechter Zustand der Mundhöhle, Geschmacksverlust und Mundtrockenheit führen dazu, dass Patienten oft zu wenig essen und trinken. Es kommt dann möglicherweise zu einem Flüssigkeitsmangel mit Kreislaufproblemen, Kopfschmerzen und Schwäche. Mangelernährung zeigt sich dann durch Ge-



Abb. 2: Nebenwirkungen an der Haut unter Bestrahlung und simultaner Gabe von Cetuximab.

wichtsverlust, ggf. Blutzuckerschwankungen und ebenfalls allgemeiner Schwäche. Diese Punkte spielen daher in der Betreuung der Patienten während der Therapiezeit eine wichtige Rolle.

Chemotherapien mit Nebenwirkungen in der Mundhöhle

Bei vielen Krebserkrankungen ist eine Chemotherapie notwendig. Dabei ist Chemotherapie nicht gleich Chemotherapie. Patienten werden vor Beginn ihrer Therapie intensiv aufgeklärt, dennoch ist es oft schwer, alle wichtigen Informationen zu behalten.

In der Chemotherapie von Krebserkrankungen werden viele Substanzen eingesetzt, deren Wirkung und Nebenwirkungen u.a. dosisabhängig sind. Die meisten führen zu Veränderungen der Schleimhaut in wechselnder Häufigkeit; die Substanzen, die am häufigsten orale Mukositis (Abb. 3) auslösen, finden sich in Tabelle 1 (nach Sonis et al, 2004). Oft findet sich die Mukositis in Kombination mit Xerostomie und Geschmacksverlust. Es gibt – wie bei der radiogenen Mukositis – verschiedene Schweregrade. In frühen Stadien findet man Rötungen und Schwellungen der Schleimhaut, im fortgeschrittenen Stadium Ulzerationen und Blutungen. Wird eine Chemotherapie gegeben, ist die Unterdrückung der Blutbildung oft Ursache einer schlechten Abwehr von Infektionen, weshalb dentale Foci ein Problem werden können. Zu den

Substanz	Studienanzahl	Patientenzahl	Inzidenz der OM
Anthrazykline und Docetaxel und 5FU	2	108	66 %
Docetaxel und 5FU	3	303	46 %
Docetaxel und 5FU und Platin	2	115	43 %
5FU und Leukovorin und Taxane	4	145	41 %

Tab. 1: Chemotherapien mit einem besonders hohen Risiko für orale Mukositis (nach Sonis et al, 2004).



Abb. 3: Orale Mukositis III°.

klinischen Konsequenzen der Mukositis gehören – wie schon oben ausgeführt – Schmerzen, eingeschränkte orale Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, ein erhöhtes Infektionsrisiko und in der Folge eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität der Patienten.

Einige wenige Tumorerkrankungen (z.B. Leukämien oder Multiples Myelom) werden heute mit intensivierten Konzepten behandelt, die eine Stammzelltransplantation (im Folgenden mit HSZT abgekürzt) beinhalten können. Dabei werden u.a. hochdosierte Chemotherapien eingesetzt, die zu einer Reduktion bzw. Abtötung aller Arten von sich schnell teilenden Zellen führen – das betrifft demnach vor allem das Blutbild, die Immunabwehr und die Schleimhäute. Es handelt sich dabei, anders als bei konventionellen Chemotherapien, um jeweils eine kurze Phase der Gabe ultra-hochdosierter Chemotherapie. Fast alle Patienten erleiden während der Therapie eine orale Mukositis, daher gehört die Sanierung der Mundhöhle zu den Standardvorbereitungen auf eine solche Therapie. Die Mukositis ist in diesen Fällen immer sehr heftig und dauert eine bis zwei Wochen an, ein spezielles Problem können jedoch Superinfektionen darstellen, die einer intensiven antibiotischen, ggf. auch antimykotischen Therapie bedürfen.

Die Erfassung und Dokumentation der oralen Mukositis gehört somit zu den notwendigen Aufgaben im Rahmen einer Chemotherapie, um Komplikationen rechtzeitig entgegenwirken zu können.

Die Prophylaxe und Therapie der Nebenwirkungen in der Mundhöhle unter Strahlentherapie wurde im ersten Teil des Artikels ausführlich dargestellt (siehe QR-Code).

Prophylaxe der oralen Mukositis unter Chemotherapie

Das Wichtigste ist, wie bei der radiogenen Mukositis, eine gute, gründliche Mundpflege. Diese besteht aus regelmäßigen Spülungen, z.B. mit Salbeitee oder Wasser, es darf aber auch eine verdünnte Chlorhexidin-Lösung verwendet werden. Die Zähne sollten mit einer weichen Zahnbürste gepflegt werden, die Zahnzwischenräume sollten mit Zahnseide oder Interdentalbürstchen gereinigt werden. Empfohlen wird, zusätzliche Reize zu vermeiden, insbesondere scharfe oder scharfkantige Speisen, alkoholische oder zuckerhaltige Lösungen, Tabak, sehr heiße Speisen und Getränke oder solche, die viel Säure enthalten, auch Kohlensäure.

Die Kontrolle des Mundes übernimmt der Patient selbst, allerdings sollte zusätzlich eine regelmäßige Kontrolle durch Fachpersonal, idealerweise durch zahnärztliches Personal, erfolgen. Dies ist in Deutschland jedoch nicht generell üblich, meist erfolgt die Kontrolle nicht in interdisziplinären Teams (wie in Kanada z.B. Standard), sondern nur in der onkologischen Einheit. Eine enge Zusammenarbeit ist hier, wo möglich, unbedingt zu begrüßen.

Prophylaxe der oralen Mukositis unter Chemotherapie

Pflegehinweise für die Patientinnen und Patienten

- regelmäßige Spülungen (z.B. mit Salbeitee, Wasser, leicht salzigem Wasser oder verdünnter Lösung mit Chlorhexidin)
- Bürsten nach den Mahlzeiten und vor dem Schlafen mit einer weichen Zahnbürste
- Verwenden einer milden Zahncreme
- Reinigung der Zahnzwischenräume, ohne die Schleimhaut zu verletzen (Interdentalbürstchen, Zahnseide)
- Lutschen von Eiswürfeln (v.a. bei Bolus-5FU-Chemotherapie)

Vermieden werden sollen zusätzliche Reize

- scharfe oder sehr saure Speisen
- scharfkantiges Essen
- alkoholische Lösungen
- zuckerhaltige Lösungen zum Spülen
- sehr heiße Speisen
- Getränke mit viel Kohlensäure oder Fruchtsäure

Der Zahnarzt muss über das Behandlungskonzept und entsprechend das Risiko oraler Komplikationen informiert und kann dann prophylaktisch und therapeutisch tätig werden. Er kann dann auch die angemessenen Maßnahmen zur Fluoridierung besprechen und das Recall festlegen.

Für manche Therapiekonzepte gelten spezifische Empfehlungen. So soll bei einer Bolus-5FU-Gabe das Lutschen von Eiswürfeln als Kryotherapie durchgeführt werden (diese sollten abgerundet sein und kurz angetaut, damit sie an der Schleimhaut nicht kratzen oder kleben). Dies gilt auch für eine Hochdosis-Therapie, sofern es sich sinnvoll integrieren lässt. Diese sollte zeitgleich zur Bolusabgabe erfolgen und kann nicht über 24 Stunden durchgeführt werden.

Es gibt Hinweise darauf, dass die prophylaktische Anwendung von Low-Level-Lasern die Rate der schweren ora-

Informationsquellen

Die Mundhöhle ist ein Bereich, der in der Krebstherapie eine besondere Rolle spielt. Daher gibt es auch viele Arbeitsgruppen, die sich mit diesem Thema beschäftigen. Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) hat eine Arbeitsgemeinschaft Nebenwirkungen-Supportivtherapie AG NW-Suppo, die in der Betreuung von Kopf-Hals-Patienten einen ihrer Schwerpunkte hat. Die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) hat eine Arbeitsgemeinschaft für Supportivtherapie (ASORS). Es gibt die Multinationale Gesellschaft für Supportivtherapie bei Krebs (MASCC) und die Internationale Gesellschaft für Mund-Onkologie (ISOO). Seit Kurzem gibt es nun auch eine europäische Arbeitsgruppe (EOCC), die sich mit der praktischen Umsetzung von Leitlinien und dem Thema Schulungen auseinandersetzt. Diese sind alle im Internet zu finden. Die meisten Informationen gibt es auf der Homepage der ASORS unter www.onkosupport.de. Ein Merkblatt in praktischem Kitteltaschenformat ist bestellbar unter mucositis@nw-suppo.de.

len Mukositis unter Therapie reduzieren kann. Noch ist dies kein Standardverfahren, die Studien sind jedoch alle sehr vielversprechend.

Es gibt unzählige Empfehlungen zur Mundpflege bei Chemotherapie – oft bekommen Patienten diese aus den verschiedensten Quellen. Alle folgenden aufgelisteten Wirkstoffe sind ohne bewiesene Wirksamkeit:

- Allopurinol
- Benzydamin
- Capsaicin
- Glutamin (intravenös oder oral)
- Honig
- Kamille
- Kamilliosa
- Kaugummi
- Kefir
- KGF
- Methadon
- Nystatin
- Pentoxiphyllin
- Povidon-Jod
- Rhodiola algida
- Sucralfat
- Tetrachlorodecaoxid (TCDO)
- Vitamin A
- Vitamin E
- Vitamin-Kombinationen

Therapie der oralen Mukositis unter Chemotherapie

Das Wichtigste ist auch hier die Fortführung der gründlichen Mundpflege wie oben beschrieben. Es gibt keinen speziellen Zusatz zur Mundspülung, der sich als wirksam erwiesen hätte. Wichtig ist die angemessene Schmerztherapie, die meist mit lokal wirksamen Substanzen beginnt, jedoch im Verlauf auch systemische Schmerzmittel bis hin zu Morphinen erforderlich macht. Auch in der Therapie vorhandener Läsionen wurden gute Erfahrungen mit dem Low-Level-Laser gemacht.

Folgende Substanzen haben sich bisher nicht als wirksam in der Therapie der oralen Mukositis unter Chemotherapie bzw. HSZT gezeigt:

- Benzydamin
- Capsaicin
- Diphenhydramin
- Honig
- KGF/Palifermin
- Mesalazin
- Methadon
- MGI-209: Mischlösung zur Schmerztherapie mit Dyclonine oder Benzocain
- Prostaglandin E2
- Sucralfat

Andere onkologische Therapien mit Nebenwirkungen in der Mundhöhle

In vielen Situationen werden heute Medikamente zur Osteoprotektion eingesetzt, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen. Substanzen wie Bisphosphonate oder Denosumab wirken bei Knochenmetastasen, aber auch prophylaktisch während einer Antihormontherapie. Bei der Osteonekrose handelt sich hier um ein weiteres komplexes Thema mit Schnittmengen von onkologischer Therapie und Zahnarztpraxis und soll aus diesem Grund in einem dritten Teil des Artikels im Detail dargestellt werden.

Zusammenfassung

Therapie der oralen Mukositis unter Chemotherapie

- weiter intensive Spülung
- Pflege der Lippen, wenn mitbetroffen
- Lokale Schmerztherapie
- Systemische Schmerztherapie
- Sicherstellung der Ernährung (Flüssigkost, PEG, Port)

Kontakt

Dr. Dorothea Riesenbeck

Strahlentherapeutische Gemeinschaftspraxis Wildermannstraße
Dr. med. Petra Reimann/
Dr. med. Dorothea Riesenbeck
Wildermannstraße 21
45659 Recklinghausen
info@strahlentherapie-recklinghausen.de
www.strahlentherapie-recklinghausen.de

Univ.-Doz. Dr. Johann Beck-Mannagetta

FA für MKG-Chirurgie
Karl-Illner-Straße 11
5020 Salzburg, Österreich