

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Therapie der
chemotherapieinduzierten Mukositis
und Diarrhö in der Behandlung
solider Tumoren**

Berger AK, Herrmann T

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2010; 8 (3), 7-10

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Therapie der chemotherapieinduzierten Mukositis und Diarrhö in der Behandlung solider Tumoren

A. K. Berger¹, T. Herrmann²

Kurzfassung: In der Behandlung solider Tumoren sind chemotherapieinduzierte Diarrhö und Mukositis häufige Nebenwirkungen. Je nach Schweregrad können sie zu erheblichen Einbußen an Lebensqualität und zu Therapieausfällen führen und im Einzelfall lebensbedrohliche Ausmaße annehmen. Um die Morbidität und Mortalität zu senken und eine optimale Durchführbarkeit der Chemotherapie zu gewährleisten, ist es für den behandelnden Arzt notwendig, die klinischen Symptome richtig einschätzen zu können und die erforderlichen therapeutischen Maß-

nahmen zu kennen. Therapieleitlinien sollten, wenn vorhanden, genutzt werden.

Schlüsselwörter: Chemotherapieinduzierte Diarrhö, chemotherapieinduzierte Mukositis, Lebensqualität, Therapieausfall

Abstract: Therapeutic Options in Chemotherapy-Induced Mucositis and Diarrhea in the Treatment of Solid Tumors. Oral mucositis and chemotherapy-induced diarrhea are

frequent side effects in clinical oncology and can lead to life-threatening events. To avoid therapeutic failure and deterioration in quality of life, clinical symptoms should be recognised early and patients should immediately undergo efficient medical therapy. If available, standardized treatment guidelines should be adhered to. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2010; 8 (3): 7–10.**

Key words: chemotherapy-induced diarrhea, chemotherapy-induced mucositis, quality of life, therapeutic failure

■ Einleitung

In der zytotoxischen Therapie solider Tumoren stellen Mukositis und Diarrhö ein relevantes klinisches Problem dar. Um Therapieausfälle und eine Einbuße von Lebensqualität zu vermeiden, sollte eine frühe und sorgfältige therapeutische Intervention erfolgen. Vorhandene Prophylaxemöglichkeiten sollten konsequent genutzt werden. Generell ist zu bemerken, dass Inzidenz und Ausprägung einer Mukositis von der Art des verwendeten Chemotherapieregimes abhängen, wobei in der Behandlung solider Tumoren insbesondere das schleimhautschädigende Potenzial von 5-Fluorouracil als häufig eingesetztem Medikament zu beachten ist. Der klinischen Praxis folgend wird der Begriff Mukositis im Folgenden ausschließlich mit Bezug auf orale Schleimhautschädigung verwendet. Bei der chemotherapieinduzierten Diarrhö stehen einzelne Substanzen (Irinotecan) bzw. Substanzklassen (Fluoropyrimidine) und patientenbezogene Faktoren im Vordergrund. Im Folgenden soll ein Überblick über die Pathogenese, die klinische Symptomatik und das therapeutische Management von Mukositis und Diarrhö gegeben werden.

■ Mukositis

Genese

Die komplexe Pathogenese der chemotherapieassoziierten Mukositis ist bislang nur in Teilen verstanden. Wurde der Auslöser früher in einer rein zytotoxischen Epithelschädigung mit gestörter Regeneration und Atrophie der Zellen gesehen [1], wird heutzutage ein dynamisches und multifaktorielles biologisches Geschehen diskutiert, welches alle anatomischen Struk-

turen des Schleimhautgewebes betrifft [2]. Die erste Stufe der Gewebeschädigung wird als „Initiation“ bezeichnet, die unmittelbar auf die Chemotherapieapplikation folgt. Neben einem direkten Zellschaden am basalen Epithel entstehen hier insbesondere durch die Entwicklung von ROS- („Reactive oxygen species“-) Schädigungen am submukosalen Gewebe. In der Phase der „Primary damage response“ kommt es über die Aktivierung einer Vielzahl unterschiedlicher Transkriptionsfaktoren zu einer Überproduktion u. a. von proinflammatorischen Zytokinen. Zusätzlich wird das umgebende Bindegewebe (Fibroblasten und extrazelluläre Matrix) geschädigt. Während der „Signal amplification“ werden die ursprünglichen Signale amplifiziert und weitere pro-apoptotische Signalkaskaden aktiviert. In der Phase der „Ulceration“ kommt es schließlich zum Auftreten klinisch signifikanter, schmerzhafter Läsionen der Schleimhaut, die eine Eintrittspforte für pathogene Keime bilden. Inflammatorische Zellen migrieren in dieser Phase über Chemotaxis in den Ulkusgrund. Das „Healing“ beendet die akute Mukositis. Ein detaillierteres Verständnis der zugrunde liegenden Pathomechanismen ist derzeit Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen und kann zukünftig möglicherweise zur Identifizierung neuer zielgerichteter Therapiestrategien in der Mukositisbehandlung führen.

Klinische Symptome und Einteilung

Durch Mukositis hervorgerufene klinische Beschwerden haben ein breites Ausprägungsspektrum. Bei milden Verlaufsformen berichten Patienten von leichten Schmerzen und lokalen Irritationen, wie z. B. einem wunden Gefühl oder brennenden Sensationen im Mund. Mit Zunahme der Schmerzen kann es zu einer Abnahme der oralen Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme und somit zur sekundären Exsikkose oder Mangelernährung kommen. Auch Schmerzen beim Sprechen werden berichtet. Als Maximalvariante der Mukositis entstehen schwerste, äußerst schmerzhafte erosive Veränderungen der Schleimhaut, die eine kontinuierliche, intravenöse, opioidhaltige analgetische Therapie und eine totale parenterale Ernährung erforderlich machen können. Bei schweren Verlaufsformen sind als Komplikationen ausgeprägte Schleimhautblutungen sowie bakterielle, virale oder mykotische Superinfektionen möglich, welche insbesondere bei begleitender Neutropenie als kritisch zu bewerten sind.

Eingelangt am 29. September 2009; angenommen nach Revision am 17. Februar 2010; Pre-Publishing Online am 11. Mai 2010

Aus der ¹Abteilung Medizinische Onkologie, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Universitätsklinikum Heidelberg und der ²Medizinischen Klinik I, Klinikum Idar-Oberstein GmbH, Deutschland

Korrespondenzadresse: Professor Dr. med. Thomas Herrmann, Medizinische Klinik I, Klinikum Idar-Oberstein GmbH, D-55743 Idar-Oberstein, Dr. Ottmar-Kohler-Straße 2; E-Mail: t.herrmann@io.shg-kliniken.de

In einem Kollektiv von 825 Karzinompatienten wurden in 8% chemotherapieassoziierte orale Infektionen beobachtet, wobei in etwa 70% der Fälle Pilzinfektionen vorlagen [3]. Neben einer eindeutigen Assoziation mit der Aggressivität des verwendeten Chemotherapieprogramms scheinen auch patientenbezogene Faktoren, wie vorbestehende orale Erkrankungen (z. B. Parodontose) oder schlechte Mundhygiene, Risikofaktoren für die Entstehung einer Mukositis zu sein [4]. Die Klassifikation der Mukositis erfolgt bislang nicht einheitlich. Zur Beurteilung wird häufig das Klassifikationssystem der WHO angewendet, welches objektive, subjektive und funktionale Aspekte berücksichtigt (Tab. 1). Weiterhin kommen ebenfalls die „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) zum Einsatz, die eine symptombezogene Einteilung in 5 Schweregrade vornehmen (Tab. 2).

Therapieoptionen und Prophylaxe

Wenn nötig, sollten während einer Chemotherapie prophylaktische Maßnahmen zur Vermeidung einer Mukositis ergriffen werden, wobei sich die Notwendigkeit derartiger Maßnahmen nach dem verwendeten Therapieregime richtet. So ist z. B. für Patienten, die sich einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation unterziehen oder die mit hochdosiertem MTX behandelt werden, eine optimale Mukositisprophylaxe zur Vermeidung schwerer Komplikationen obligat. Obwohl die meisten Therapieregime, die in der Behandlung solider Tumoren verwendet werden, in der Regel weniger toxisch sind, sollten auch hier einige leicht umzusetzende Basismaßnahmen beachtet werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, die mit 5-Fluorouracil (5-FU) behandelt werden, da hier in bis zu 15% der Fälle eine Mukositis auftreten kann [5]. Zur präventiven Basispflege werden von der „Multinational Association of Supportive Care in Cancer“ (MASCC) eine sorgfältige Mundhygiene mit einer weichen Zahnbürste sowie häufiges Mundspülen vorgeschlagen [6]. Zusätzlich sollten lokal reizende Substanzen wie Tabak und hochprozentige Alkoholika sowie sehr scharfe, saure, salzige, heiße oder harte Speisen und Getränke gemieden werden. Eine evidenzbasierte Empfehlung der MASCC zur Mukositisprophylaxe bei Bolusgabe von 5-FU besteht für den Einsatz einer 30-minütigen oralen Kryotherapie (z. B. Eiswürfel). Prophylaktische Aciclovir-Gaben werden generell nicht empfohlen. Leider bestehen bisher für die Therapie der manifesten Mukositis abseits der Hochdosischemotherapie keine einheitlichen Therapieleitlinien oder Behandlungsalgorithmen. Eine negative Empfehlung gibt es für die Anwendung von Chlorhexidin [6]. Im klinischen Alltag finden zur Verbesserung der lokalen Kontrolle Antiphlogistika (Kamille, Salbei) und Lokalanästhetika sowie Zytoprotektiva und Analgetika ihren Einsatz und werden zumeist nach den internen Leitlinien des behan-

delnden onkologischen Zentrums verabreicht. Die Chemotherapie sollte in der Regel bis zum Abklingen der Symptome unterbrochen werden. Erwähnt sei als neuer spezifischer Therapieansatz der humane Keratinozyten-Wachstumsfaktor Palifermin, der bislang jedoch nur in der Therapie bei autolog stammzelltransplantierten Patienten nach Konditionierung mit Hochdosischemotherapie und Ganzkörperbestrahlung Einzug in den klinischen Alltag gehalten hat [7] und in der Therapie solider Tumoren bisher keine wesentliche Rolle spielt.

■ Diarrhö

Allgemein

Die chemotherapieinduzierte Diarrhö (CID) ist eine häufige, chemotherapieassoziierte gastrointestinale Toxizität. Substanzen, die in der Behandlung solider Tumoren relativ oft zu einer CID führen, sind die Fluoropyrimide (z. B. 5-FU und Capecitabin) und Irinotecan. Diese Medikamente werden unter anderem beim metastasierten kolorektalen Karzinom mit hoher Frequenz eingesetzt. Als ursächlich für die Entstehung der CID wird derzeit die direkte Zerstörung der intestinalen Mukosa mit Epithel- und konsekutivem Flüssigkeitsverlust gesehen. Durch die Kombination verschiedener zytotoxischer Modalitäten, wie z. B. die kombinierte Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom, erhöht sich das Risiko für das Auftreten einer CID. Als Sonderfall der CID ist die Irinotecan-assoziierte Diarrhö zu sehen, die in 2 Formen auftritt:

1. Die Frühdiarrhö manifestiert sich als cholinerge Diarrhö innerhalb der ersten 24 Stunden nach Irinotecan-Gabe und wird durch eine reversible Hemmung der Acetylcholinesterase ausgelöst [8]. Sie ist zumeist nur von kurzer Dauer und gut durch Atropin-Gaben therapierbar.
2. Die Spätdiarrhö wird durch den aktiven Irinotecan-Metaboliten SN 38 ausgelöst, der eine direkte mukosale Schädigung induziert [9, 10]. Der Abbau von SN 38 erfolgt über Glukuronidierung, weshalb Patienten mit einem Mangel an UDP-Glukuronyltransferase (wie beim Mb. Meulengracht) stärker von der Spätdiarrhö betroffen sind [11, 12].

In Zusammenhang mit der Gabe von 5-FU kann ein Mangel an Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD-Defizienz) zur bedrohlichen Verstärkung von Diarrhö und Mukositis führen. Eine partielle DPD-Defizienz tritt in verschiedenen Ethnien mit unterschiedlicher Häufigkeit auf; bei Afroamerikanern wurde sie in 8% der untersuchten Normalpersonen und bei Kaukasiern in 2,8% gefunden, wobei Frauen häufiger als Männer betroffen waren [13]. Ein prätherapeutisches Screening auf die häufigsten zugrunde liegenden Mutationen gehört bislang nicht zum Standardvorgehen, sollte jedoch bei ausgeprägten Nebenwir-

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der oralen Mukositis

Grad	Orale Toxizität
0	Nicht vorhanden
1	Erythem, Entzündung
2	Erythem, Ulzerationen, Patient kann feste Nahrung schlucken
3	Erythem, ausgeweitete Ulzerationen, Patient kann keine feste Nahrung schlucken
4	Mukositis so ausgedehnt, dass eine orale Ernährung nicht möglich ist

Tabelle 2: CTCAE 4.0 (28. Mai 2009): Mukositis

Grad	Mukositis
1	Asymptomatisch oder milde Symptome, keine Intervention notwendig
2	Mäßige Schmerzen, keine Beeinträchtigung der oralen Ernährung, angepasste diätetische Maßnahmen
3	Starke Schmerzen, Beeinträchtigung der oralen Ernährung
4	Lebensbedrohliche Folgen, dringlicher Interventionsbedarf
5	Tod

kungen unter 5-FU zur weiteren Abklärung erfolgen. Die Kombinationsbehandlung aus Irinotecan und 5-FU kann insbesondere bei der heutzutage obsoleten Bolusgabe von 5-FU zu schwerer CID führen. In einem Kollektiv derart behandelter Patienten traten in bis zu 30 % Grad-3-Diarrhöen auf, und es wurde eine erhöhte Rate an frühen Todesfällen aufgrund gastro-intestinaler Toxizität (schwere Diarrhö, Übelkeit, Anorexie, Erbrechen, abdominelle Krämpfe) beobachtet [14]. In klinischen Studien hat sich unter den Kombinationsprotokollen aus Irinotecan und einem Fluoropyrimidin zwischenzeitlich das Folfiri-Protokoll als das am besten verträgliche Regime etabliert [15]. Zu erwähnen sind weiters Substanzen aus der Gruppe der „Targeted therapies“, die in den vergangenen Jahren zunehmend Verwendung in der Therapie solider Tumoren gefunden haben und deren Entwicklung rasch voranschreitet. Während unter der Therapie mit monoklonalen Antikörpern Diarrhöen selten beschrieben sind, treten sie beim Einsatz von Multityrosinkinasehemmern wie z. B. Sorafenib in bis zu 45 % der Patienten auf, wobei die Rate schwerer Diarrhöen etwa 5 % beträgt [16].

Klinische Symptome und Einteilung

Eine CID kann durch ausgeprägte Flüssigkeitsverluste und Elektrolytverschiebungen mit möglichem sekundären Nierenversagen lebensbedrohliche Folgen haben. Zusätzlich besteht ein erhöhtes Risiko für infektiöse Komplikationen. Zum Inhalt der Anamnese eines Patienten mit CID gehören Stuhlfrequenz, -konsistenz und Beimengungen (z. B. Blut), der zeitliche Zusammenhang mit der Chemotherapie sowie die Dauer der Diarrhö. Zusätzlich sollte nach Fieber, Schwindel und abdominalen Symptomen wie z. B. Krämpfen gefragt werden und eine Medikamenten- und Ernährungsanamnese erfolgen. Bei einer Irinotecan-assoziierten Frühdiarrhö können weitere cholinerge Symptome wie abdominelle Krämpfe, Rhinitis und Salivation auftreten. Die Einteilung der CID erfolgt im Allgemeinen nach den CTCAE, wobei eine separate Einteilung für Patienten mit Stomaversorgung etabliert wurde (Tab. 3). Kritik an dieser Einteilung richtet sich gegen die fehlende Berücksichtigung von Dauer und Volumen der Diarrhö. Ebenso finden frühe klinische Warnsymptome keinen Eingang in die Klassifikation.

Therapieoptionen und Prophylaxe

Durch das Beachten klinischer „Warnsignale“ (s. u.) und ein frühes und aggressives therapeutisches Management können

Tabelle 3: CTCAE 4.0 (28. Mai 2009): Diarrhö

Grad	Kein Stoma	Stoma vorhanden	Weitere Symptome
1	< 4 Stühle/Tag	Milder Anstieg der Stomaförderung	Keine
2	4–6 Stühle/Tag	Mäßiger Anstieg der Stomaförderung	Keine
3	≥ 7 Stühle/Tag	Starker Anstieg der Stomaförderung	Inkontinenz, Einschränkungen im Alltag, stationäre Aufnahme indiziert
4	Lebensbedrohliche Symptome	Lebensbedrohliche Symptome	Lebensbedrohliche Symptome
5	Tod	Tod	Tod

Mortalität und Morbidität der CID reduziert werden. Im Gegensatz zur Mukositis existieren detaillierte Leitlinien zur klinischen Behandlung [17]. Zunächst sollte nach sorgfältiger Anamnese und Untersuchung eine klinische Unterscheidung in „unkomplizierte“ oder „komplizierte“ CID vorgenommen werden.

Eine komplizierte CID liegt bei CTCAE ≥ Grad 3 oder bei Vorliegen eines „Warnsignals“ (Krämpfe, Übelkeit/Erbrechen, Verschlechterung des Allgemeinbefindens, Fieber, Neutropenie, Blutung, Dehydratation) vor.

Bei der unkomplizierten Diarrhö besteht die spezifische Behandlung in der Einnahme von Loperamid (initial 4 mg, dann 2 mg alle 4 Stunden bis maximal 16 mg pro Tag). Zusätzlich sollten diätetische Basismaßnahmen beachtet werden (laktose- und ballaststoffarme Kost, vermehrte Flüssigkeitszufuhr). Persistiert die unkomplizierte CID nach 24 Stunden, sollten orale Antibiotika eingenommen und die Loperamid-Dosis auf 2 mg alle 2 Stunden erhöht werden. Sollte sich nach weiteren 24 Stunden keine klinische Änderung ergeben haben, werden eine Stuhluntersuchung, die Bestimmung von Blutbild, Elektrolyten, Nierenretentions- und Entzündungsparametern sowie der Einsatz von Octreotid 100–150 µg s.c. (bis maximal 500 µg) 3× täglich oder die Einnahme von Opiumtinktur empfohlen. Bei klinischer Progression einer zunächst unkomplizierten Diarrhö erfolgt die weitere Behandlung wie bei der komplizierten CID. Diese sollte prinzipiell unter stationären Bedingungen therapiert werden. Neben intravenöser Flüssigkeitssubstitution und antibiotischer Behandlung werden eine

Tabelle 4: Therapiealgorithmen bei CID

Unkomplizierte CID	Komplizierte CID*				
<p>Loperamid (initial 4 mg, dann 2 mg alle 4 h, max. 16 mg/die) „Basismaßnahmen“</p> <p>Reevaluation nach 24 h</p> <table border="0"> <tr> <td>Persistenz Loperamid (2 mg pro 2 h) Orale Antibiotika</td> <td>Sistieren Kostaufbau, Loperamid absetzen (12 h nach letzter CID)</td> </tr> </table> <p>Reevaluation nach 24 h</p> <table border="0"> <tr> <td>Persistenz Stuhluntersuchung, Laborkontrollen, Octreotid (100–150 µg s.c. 3×/die) oder Tinctura Opii</td> <td>Sistieren Kostaufbau, Loperamid absetzen (12 h nach letzter CID)</td> </tr> </table> <p>Zu jedem Zeitpunkt Bei Progression Behandlung wie komplizierte CID</p>	Persistenz Loperamid (2 mg pro 2 h) Orale Antibiotika	Sistieren Kostaufbau, Loperamid absetzen (12 h nach letzter CID)	Persistenz Stuhluntersuchung, Laborkontrollen, Octreotid (100–150 µg s.c. 3×/die) oder Tinctura Opii	Sistieren Kostaufbau, Loperamid absetzen (12 h nach letzter CID)	<ul style="list-style-type: none"> • Stationäre Aufnahme • Intravenöse Flüssigkeitssubstitution • Antibiotische Behandlung • Stuhluntersuchung, Kontrolle von Blutbild, Elektrolyten, Nierenretentionsparametern, Entzündungsparametern • Octreotid 100–150 µg s.c. 3×/die
Persistenz Loperamid (2 mg pro 2 h) Orale Antibiotika	Sistieren Kostaufbau, Loperamid absetzen (12 h nach letzter CID)				
Persistenz Stuhluntersuchung, Laborkontrollen, Octreotid (100–150 µg s.c. 3×/die) oder Tinctura Opii	Sistieren Kostaufbau, Loperamid absetzen (12 h nach letzter CID)				

*Komplizierte CID: CTCAE ≥ Grad 3 oder klinisches „Warnsignal“ (Krämpfe, Übelkeit/Erbrechen, Verschlechterung des Allgemeinbefindens, Fieber, Neutropenie, Blutung, Dehydratation)

Stuhluntersuchung, die Kontrolle von Blutbild, Elektrolyten, Nierenretentions- und Entzündungsparametern sowie die Gabe von Octreotid s.c. (s. o.) empfohlen (Tab. 4). Bislang existieren für die CID keine etablierten Prophylaxemöglichkeiten. In einem Kollektiv von 28 mit Irinotecan behandelten Patienten konnte durch den Einsatz von Aktivkohle im ersten Behandlungszyklus die Inzidenz von Grad-3- oder -4-Diarrhö gesenkt werden [18]; und auch für den Einsatz von „Probiotika“ wurde eine Abnahme gastrointestinaler Toxizität berichtet [19]. Gegenwärtig kann eine prophylaktische Therapie aufgrund der spärlichen Daten jedoch nicht als Standardvorgehen empfohlen werden.

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

Relevanz für die Praxis und Fragen

- Chemotherapieinduzierte Mukositis und Diarrhö bilden ein relevantes klinisches Problem in der onkologischen Praxis.
- Sie führen häufig zu einer Einbuße an Lebensqualität und zu Therapieausfällen und können in ihrer maximalen Ausprägung vital bedrohlich sein.
- Zur Vermeidung einer Mukositis können einfache Basismaßnahmen eingesetzt werden.
- Das Beachten klinischer Warnsignale und die frühzeitige Einleitung stadiengerechter Therapiemaßnahmen können die Morbidität und Mortalität chemotherapieinduzierter Diarrhö verringern.

1. Was ist kein Risikofaktor für das Entstehen einer Mukositis?

- a) Männliches Geschlecht
- b) Aggressives Chemotherapie regime
- c) Vorbestehende orale Erkrankungen
- d) Mangelhafte Mundhygiene

2. Welche Empfehlung findet sich in den MASCC-Leitlinien zur Mukositisprophylaxe?

- a) Orale Kryotherapie vor Oxaliplatin-Gabe
- b) Prophylaktische Aciclovir-Gabe
- c) Verzicht auf Anwendungen mit Chlorhexidin
- d) Spülungen mit hochprozentigem Alkohol

3. Welches „Warnsignal“ ist nicht definierend für die komplizierte chemotherapieinduzierte Diarrhö?

- a) Abdominelle Krämpfe
- b) Postrenales Nierenversagen
- c) Dehydratation
- d) Fieber

Lösung

Literatur:

1. Lockhart PB, Sonis ST. Relationship of oral complications to peripheral blood leucocyte and platelet counts in patients receiving cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1979; 48: 21–8.
 2. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 277–84.
 3. Dreizen S, Bodey GP, Valdivieso M. Chemotherapy-associated oral infections in

adults with solid tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 55: 113–20.
 4. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol* 2003; 39: 91–100.
 5. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein

EB; Mucositis Study Section of the Multi-national Association for Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100: 1995–2025.
 6. Steingraber M, Feyer P, Ortner P. MASCC Guidelines 2006 zur Prophylaxe und Therapie der Mukositis bei Tumortherapie. 2006. [http://www.onkosupport.de/asors/content/e974/e2538/e2541/e2552/MucositisGuidelinesMASCC2006\(dtV\).pdf](http://www.onkosupport.de/asors/content/e974/e2538/e2541/e2552/MucositisGuidelinesMASCC2006(dtV).pdf) [gesehen 09.03.2010].
 7. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, Shea T, Yanovich S, Hansen K, Noga S, McCarty J, LeMaistre CF, Sung EC, Blazar BR, Elhardt D, Chen MG, Emmanouilides C. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2004; 351: 2590–8.
 8. Dodds HM, Rivory LP. The mechanism for the inhibition of acetylcholinesterases by irinotecan (CPT-11). *Mol Pharmacol* 1999; 56: 1346–53.
 9. Ikuno N, Soda H, Watanabe M, Oka M. Irinotecan (CPT-11) and characteristic mucosal changes in the mouse ileum and cecum. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1876–83.
 10. Richardson G, Dobish R. Chemotherapy induced diarrhea. *J Oncol Pharm Pract* 2007; 13: 181–98.
 11. Wasserman E, Myara A, Lokiec F, Goldwasser F, Trivin F, Mahjoubi M, Misset JL, Cvitkovic E. Severe CPT-11 toxicity in patients with Gilbert's syndrome: two case reports. *Ann Oncol* 1997; 8: 1049–51.
 12. Gupta E, Lestingi TM, Mick R, Ramirez J, Vokes EE, Ratain MJ. Metabolic fate of irinotecan in humans: correlation of glucuronidation with diarrhea. *Cancer Res* 1994; 54: 3723–5.

13. Mattison LK, Fourie J, Desmond RA, Modak A, Saif MW, Diasio RB. Increased prevalence of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in African-Americans compared with Caucasians. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5491–5.
 14. Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, Van Cutsem E, Wadler S. Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3801–7.
 15. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, Schulz J, Richards D, Soufi-Mahjoubi R, Wang B, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4779–86.
 16. Clark JW, Eder JP, Ryan D, Lathia C, Lenz HJ. Safety and pharmacokinetics of the dual action Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, BAY 43-9006, in patients with advanced, refractory solid tumors. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5472–80.
 17. Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA Jr, McCallum R, Mitchell EP, O'Dorisio TM, Vokes EE, Wadler S. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2918–26.
 18. Michael M, Brittain M, Nagai J, Feld R, Hedley D, Oza A, Siu L, Moore MJ. Phase II study of activated charcoal to prevent irinotecan-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4410–7.
 19. Osterlund P, Ruotsalainen T, Korpela R, Saxelin M, Ollus A, Valta P, Kouri M, Elomaa I, Joensuu H. Lactobacillus supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study. *Br J Cancer* 2007; 97: 1028–34.

Dr. med. Anne Katrin Berger

Geboren 1978. 1998–2005 Studium der Medizin an den Universitäten Hamburg und Zürich, 2006 Promotion. Seit 2006 Facharzt ausbildung zur Internistin mit dem Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg und dem Universitätsklinikum Heidelberg.

Tätigkeitsschwerpunkt: Tumoren des gastrointestinalen Trakts und gynäkologische Onkologie.



Professor Dr. med. Thomas Herrmann

Geboren 1968. 1989–1995 Studium der Medizin an der Universität Würzburg. 1992–1993 Forschungsaufenthalte am Brain Research Institute der Universität Niigata, Japan. 1996 Promotion. 1996–1997 am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München, 1997–2010 am Universitätsklinikum Heidelberg, seit 2010 am Klinikum Idar-Oberstein. Graduierung zum Facharzt für Innere Medizin 2002, im Schwerpunkt Gastroenterologie 2006 und im Schwerpunkt Hämatologie und Internistische Onkologie 2008. 2008 Verleihung der Bezeichnung „apl. Professor“ durch den Rektor der Universität Heidelberg.

Klinischer Schwerpunkt: Gastrointestinale Tumorerkrankungen.



Richtige Lösung von S. 10: 1a; 2c; 3b

← Zurück

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)