

Phytotherapie in Prävention und Therapie der Mukositis bei Tumorpatienten

Matthias Rostock

Einleitung

Schleimhautentzündungen im Mund- und Rachenraum zählen zu den häufigsten und besonders belastenden Nebenwirkungen der Strahlentherapie und systemischen Chemotherapie bei hämatologisch-onkologischen Erkrankungen. Sie manifestieren sich im Kopf-Hals-Bereich als Stomatitis, Gingivitis, Peridontitis, Glossitis, Pharyngitis, Laryngitis und/oder Ösophagitis, zusammengefasst unter dem Begriff Mukositis. Bedingt durch eine zunehmende Therapieintensität in der Onkologie treten Schleimhautschäden mit gesteigerter Häufigkeit auf und zählen neben der Knochenmarktoxizität mit Neutropenie und Thrombopenie zu den wichtigsten, dosislimitierenden Nebenwirkungen. Nicht selten ist das kurative Ziel einer antitumoralen Behandlung durch Unterbrechung oder Abbruch der Therapie infrage gestellt.

Neben der Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich sind es vor allem Antimetabolite wie 5-FU und Methotrexat, Anthrazykline wie Epirubicin und Doxorubicin sowie die Vinca-Alkaloide und Taxane, die, insbesondere im Rahmen von Kombinations- und Hochdosistherapien, zu ausgeprägten schmerzhaften Mukositiden führen. Die Schleimhautschädigung tritt regelmässig zwischen dem fünften und zehnten Tag nach Beginn einer Che-

motherapie auf beziehungsweise in der dritten bis fünften Woche einer fraktionierten Strahlentherapie. Bei gleichzeitiger Immunsuppression durch Neutropenie und gegebenenfalls Kortikoide in der Begleitmedikation besteht eine erhöhte Gefährdung für eine Infektion mit Viren, Bakterien und Pilzen.

Charakteristische Schleimhautveränderungen sind Rötung, Ödem, Atrophie, Ulzeration und Blutung. Geschmacksstörungen, Appetitlosigkeit und Schluckstörungen mit ausgeprägten Schmerzen können die Nahrungsaufnahme behindern beziehungsweise unmöglich machen und somit zu erheblichem Gewichtsverlust führen. Zur Einteilung des Schweregrades stehen verschiedene Klassifikationen zur Verfügung, die sich nach Entzündungs- beziehungsweise Ulzerationszeichen, Schmerzintensität und Beeinträchtigung der Nahrungsaufnahme ausrichten (siehe *Tabelle*).

Bereits vor Beginn einer potenziell schleimhauttoxischen, antitumoralen Behandlung sollten Mund- und Rachenschleimhaut sorgfältig untersucht werden, gefolgt von regelmässiger Inspektion unter laufender Therapie. Vor einer elektiven Therapie sollte bei entsprechender Indikation eine Sanierung im Zahn-Mund-Kiefer-Bereich eingeplant werden. Unter Therapie sollten die Patienten zu einer sorgfältigen Zahnhygiene mit weicher Zahnbürste angehalten werden, bei



Zaubernuss (*Hamamelis virginiana*)

Thrombopenie < 50 000/µl und Blutungsneigung sollte zugunsten eines zahnmedizinisch sinnvollen Kaugummis auf die Zahnbürste verzichtet werden. Die zugeführte Nahrung sollte weich und reizarm sein. Mehrfache tägliche Mundspülungen mit Wasser, Salzwasser beziehungsweise Teemischungen sind sinnvoll. Bei bestimmten Zytostatika mit kurzer Halbwertszeit wie zum Beispiel der Bolusgabe von 5-Fluorouracil hat sich das prophylaktische Lutschen von Eiswürfeln über 30 min., beginnend

Tabelle:
Stomatitis – Schweregrade (nach Common Toxicity Criteria CTC)

WHO I°	WHO II°	WHO III°	WHO IV°
Geringe/leichtgradige Toxizität	Mässig/deutliche Toxizität	Starke/ausgeprägte Toxizität	Lebensbedrohliche Toxizität
Geringes Wundsein, Erythem, schmerzarme Erosion	Mässig schmerzhaftes Erythem, Ödem oder Erosionen	Stark schmerzhaftes Erythem, Ödem oder Ulzera	Tiefe Ulzerationen, Nekrosen, Hämorrhagien
Nahrungsaufnahme nicht gestört	Kann feste Nahrung zu sich nehmen	Kann nur flüssige Nahrung zu sich nehmen	Keine orale Nahrungsaufnahme möglich, PEG oder parenterale Ernährung

5 min. vor Applikation, bewährt. Der Erfolg dieser Massnahme wurde bereits in randomisierten klinischen Studien unter Beweis gestellt. Unter der Kälteanwendung kommt es zu einer lokalen Vasokonstriktion und damit zu einer reduzierten Anflutung des Chemotherapeutikums in der Mundschleimhaut.

Phytotherapie bei Mukositis

Auch wenn bis heute nur wenige klinische Studien zu ihrer therapeutischen Effektivität in diesem Kontext durchgeführt worden sind, spielt die Anwendung phytotherapeutischer Extrakte und Teezubereitungen in Prophylaxe und Therapie von Mukositiden unter antitumorale Behandlung eine wesentliche Rolle. Auch in vielen konventionell ausgerichteten onkologischen Zentren finden in der prophylaktischen wie in der begleitenden Behandlung bereits bestehender Stomatitiden Salbeiblätter und Kamillenblüten beziehungsweise ihre Extrakte therapeutische Verwendung.

Salbei (*Salvia officinalis*)

Salbeiblätter werden als Infus angewandt. Für Spülungen, Pinselungen oder zum Gurgeln wird ein kräftiger Aufguss aus 2,5 g Droge auf 100 ml heisses Wasser hergestellt und 15 min. abgedeckt ziehen gelassen beziehungsweise als Tinktur oder Fluidextrakt in Verdünnung verwendet. Die wesentlichen Inhaltsstoffe sind die Gerbstoffe, das ätherische Öl (Thujon, Cineol, Campher), die Di- und Triterpene, Flavonoide und Kaffeesäurederivate. Damit verfügen die Salbeiblätter über eine adstringierende und antiphlogistische Wirkung und wirken mit dem in ihnen enthaltenen ätherischen Öl bakterizid, fungistatisch und virostatisch.

Kamille (*Matricaria recutita*)

Auch die Kamillenblüten werden als kräftiger Infus mit einem Esslöffel Droge auf 100 ml heissem Wasser hergestellt beziehungsweise als verdünnte Tinktur oder Fluidextrakt verwendet. Bei den Inhaltsstoffen stehen das ätherische Öl (alpha-Bisobolol und – bei Wasserdampfdestillation – Chamazulen), die Flavonoide und Schleimstoffe im Vordergrund. An den Schleimhäuten entfalten die Inhaltsstoffe antiphlogistische, die Wundheilung fördernde sowie bakterio- und fungistatische Wirkungen.

Eine erste, bereits 1996 publizierte plazebokontrollierte Doppelblindstudie



Sanddorn (*Hippophae rhamnoides*)

aus Bühring U.: Praxis-Lehrbuch der modernen Heilpflanzenkunde. Sonntag Verlag Stuttgart 2005.

an 164 Patienten unter 5-FU-haltiger Chemotherapie ergab für die prophylaktische dreimal tägliche Mundspülung mit Kamillenextrakt keinen statistisch signifikanten Effekt auf die Entwicklung einer Stomatitis. Alle Patienten hatten eine dreissigminütige Kryotherapie mit Lutschen von Eiswürfeln parallel zur 5-FU-Bolusgabe durchgeführt; der zusätzliche Einsatz von Kamille ergab hierzu keine additive Wirkung.

Ringelblume (*Calendula officinalis*)

Ringelblumenblüten werden ebenfalls als Infus (2–3 g Droge auf 150 ml Wasser, 10 min. ziehen lassen) oder Tinktur verwendet. Wichtige Inhaltsstoffe sind die Triterpenglykoside, Flavonoide, Carotinoide, Polysaccharide und das ätherische Öl. Ringelblumenblüten wirken antimikrobiell, fungizid, viruzid, antiphlogistisch, Wundheilung fördernd und immunmodulierend.

Zaubernuss (*Hamamelis virginiana*)

Von der Zaubernuss finden die Rinde und die Blätter Verwendung. Für Spülungen wird eine Abkochung aus 5 bis 10 g Droge auf 250 ml Wasser hergestellt oder der verdünnte wässrige oder ethanolisch-wässrige Extrakt herangezogen. Im Extrakt sind die Gerbstoffe vorherrschend, während das ätherische Öl im Wasserdampfdestillat, dem Aqua Hamamelidis, im Vordergrund steht. Darüber hinaus enthält die Zaubernuss Flavonoide, Kaffeesäurederivate und Proanthocyanidine. Die Wirkung ist antiphlogistisch und adstringierend.

Adstringenzien

Neben Salbei und Zaubernuss werden weitere Arzneipflanzen, bei denen die adstringierende Wirkung noch mehr im Vordergrund steht, in der Behandlung der Mukositis eingesetzt. Blutwurz (*Tormentilla rhizoma*), Myrrhe (*Commiphora molmol*) und Ratanhia (*Ratanhiae radix*) werden entweder als Einzelsubstanz oder in Kombination vorwiegend als Tinktur verordnet. Die Gerbstoffe wirken zusammenziehend, entzündungshemmend, keimhemmend, reizmildernd und schmerzlinierend.

Mit getrockneten Heidelbeeren (*Myrtilli fructus*) wird ein Dekokt (2–3 Essl. Droge mit 1/2 l Wasser 30 min. kochen und anschliessend abseihen) hergestellt, der neben Gerbstoffen Anthocyane und Flavonglykoside enthält und vor allem bei Kindern die Gerbstoffdroge der Wahl ist.

Muzilaginosa

Schleimhaltige Pflanzendrogen werden wegen ihrer reizlindernden Wirkung eingesetzt. Vom Eibisch (*Althaeae radix und folium*) wird entweder ein Kaltauszug aus der Wurzel (1 Teel. Droge mit 1 Tasse kaltem Wasser ansetzen und 1–2 Stunden unter häufigem Umrühren stehen lassen) oder ein Aufguss aus den Blättern (1 Essl. Droge auf 1 Tasse Wasser) hergestellt und mehrmals täglich für Spülungen eingesetzt.

Malvenblüten und -blätter (*Malvae flos et folium*) können als Kaltauszug oder Infus (kalt angesetzt) verordnet werden. Neben Schleimstoffen sind

Anthocyane (Blüten), Polysaccharide und Flavonoide enthalten.

Isländisch Moos (*Cetraria islandica*) ist eine Flechte; die Droge besteht aus dem getrockneten Vegetationskörper. Ausser Schleimstoffen sind Flechtensäuren enthalten, die leichtgradig appetitanregend und schwach antimikrobiell wirksam sind. Neben dem Infus (1–2 Teelöffel fein geschnittene Droge mit 1 Tasse heissem Wasser 10 min. ziehen lassen) werden häufig Lutschtabletten als Fertigarzneimittel verschrieben.

Der Leinsamen (*Linum usitatissimum*) wird zur Verwendung als Muzilaginosum möglichst frisch geschrotet und in einer Dosierung von zwei bis drei Esslöffeln mit einem Glas Wasser ein bis zwei Stunden eingeweicht und anschliessend abgeseiht. Der Schleim wird schluckweise über den Tag verteilt für Mundspülungen verwendet (3-mal tägl. 1 Glas).

Ätherische Öldrogen

Ätherische Öldrogen wirken vor allem antimikrobiell. Neben ihren bakteriziden, fungiziden und viruziden Wirkungen besitzen sie zum Teil antiphlogistische und zum Teil lokalanästhetische Wirkungen. Ersteres trifft vor allem auf die bereits vorgeannten Kamille und Salbei zu, die lokalanästhetische Wirkung der Gewürznelke (*Caryophylli flos*) ist aus der Zahnheilkunde bekannt. Das ätherische Gewürznelkenöl wird entweder unverdünnt aufgetragen, als 1- bis 5-prozentige wässrige Lösung isoliert oder in Kombination eingesetzt. Ein bekanntes Arzneimittel zur Behandlung von Schleimhautentzündungen im Mund-Rachen-Raum kombiniert das ätherische Öl von Salbei, Eucalyptus, Pfefferminze, Zimt, Gewürznelke, Fenchel, Anis mit Levomenthol und Thymol.

Sanddorn (*Hippophae rhamnoides*)

Auch bei ausgeprägter Stomatitis mit sehr schmerzhaften aphthösen Ulzerationen – Indikation für eine lokale und gegebenenfalls systemische Schmerztherapie – berichten Patienten über einen deutlichen lokal schmerzstillenden und Wundheilung fördernden Effekt durch das Fruchtfleischöl des Sanddorns. Die Sanddornbeeren enthalten etwa 1 bis 3 Prozent Öl mit einem hohen Anteil essenzieller Fettsäuren und fettlöslicher Vitamine. Das Fruchtfleischöl wird durch Kaltpressung oder Zentrifugieren gewonnen.

Während Sanddorn und Sanddornöl in der Volksmedizin in Tibet, der Mongolei und Russland eine lange Tradition hat, ist die medizinische Verwendung des Fruchtfleischöls in Mitteleuropa noch weniger bekannt, und es existiert für die Behandlung der Mukositis keine positive Monografie. Es wird über antioxidative, antibakterielle, Granulation fördernde und schmerz- und reizlindernde Wirkungen unter anderem in der Behandlung von Mukosiden berichtet. Bei leichteren Beschwerden werden 3 bis 5 Tropfen Sanddornfruchtfleischöl mit etwas Wasser drei- bis fünfmal täglich für Mundspülungen verwendet. Bei starken Schmerzen kann die Dosis auf bis zu einem Teelöffel Fruchtfleischöl jeweils erhöht werden. Zu bedenken ist allerdings, dass Sanddornfruchtfleischöl relativ teuer ist.

Aloe vera

Aloe vera wird in der klassischen Phytotherapie als Anthrachinon-haltige Droge in erster Linie als Laxans eingesetzt. Zur äusserlichen Anwendung und auch zur Behandlung der Schleimhäute wird jedoch das Anthrachinonfreie Aloe-vera-Gel beziehungsweise der Aloe-vera-Saft verwendet. Aloe-vera-Gel ist ein visköser Schleim von Heteropolysacchariden in Wasser und enthält Enzyme, Mineralstoffe, Vitamine und Saponine. Für Zubereitungen aus Aloe-vera-Gel sind experimentell antiinflammatorische, Wundheilung fördernde, antibakterielle und immunmodulierende Effekte beschrieben worden. Eine erste randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie mit Aloe-vera-Gel an 58 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren unter Strahlentherapie ergab zwar eine tendenziell bessere Lebensqualität bei den Patienten unter Verum, die Unterschiede waren jedoch – ebenso wie der prophylaktische Effekt

auf die Entwicklung einer Mukositis – statistisch nicht signifikant.

Papain

Ein Komplexpräparat aus hydrolytischen Enzymen der Papaya (*Carica papaya*) in Kombination mit den tierischen Pankreasenzymen Trypsin und Chymotrypsin wird von vielen Tumorpatienten mit antitumoraler Zielsetzung eingenommen. Eine diesbezügliche Wirksamkeit konnte bis heute klinisch nicht belegt werden. Für die proteolytischen Enzyme im Kombinationspräparat konnten verschiedene Wirkungen gezeigt werden, unter anderem eine Proteaseninhibition, Effekte auf Adhäsionsmoleküle sowie verschiedene immunmodulierende Effekte. In einer indischen randomisierten Studie mit Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom unter strahlentherapeutischer Behandlung zeigte sich eine signifikante Reduktion für das Auftreten von Mukositiden, Dysphagie und Hautreaktionen. Angesichts dessen, dass das Präparat nur hochpreisig über das Internet zu beziehen, vom Patienten selbst zu bezahlen und die Wirksamkeit zur Mukositisprophylaxe bis heute nicht eindeutig reproduziert worden ist, kann eine vorbehaltlose Empfehlung noch nicht ausgesprochen werden.

Phytotherapie bei Xerostomie nach Strahlentherapie

Infolge strahlentherapeutischer Behandlung im HNO-Bereich kommt es häufig zu einer Funktionsbeeinträchtigung der Speicheldrüsen. Durch die reduzierte Speicheldrüsenfunktion leiden die Patienten unter einer sehr unangenehmen Mundtrockenheit, die das Risiko für die Entwicklung von Stomatitiden und mikrobiellen Infektionen erhöht. Vielen Patienten fällt infolge der chronischen Mundtrockenheit das Sprechen schwer. Der Geschmackssinn ist beeinträchtigt, und nicht selten kommt es zu Appetitverlust und Gewichtsabnahme. Symptomatisch wird künstlicher Speichel in Form von Sprays verabreicht.

Amara (Bitterstoffdrogen)

Phytotherapeutisch kann über die Verordnung von Bitterstoffdrogen versucht werden, die Sekretion der erhalten gebliebenen Speichel- und Schleimdrüsen anzuregen. Infrage kommen zum Beispiel das Tausendgüldenkraut (*Centaurii herba*), das als Infus von zwei Teelöffeln fein geschnittener Droge

mit einer Tasse heissem Wasser dreimal täglich beziehungsweise schluckweise über den Tag verteilt verabreicht wird.

Enzianwurzel (*Gentianae radix*) kann sowohl als Kaltauszug (1 Teelöffel Droge mit 1 Tasse Wasser kalt ansetzen und über ungefähr 5 Stunden ziehen lassen) als auch als Aufguss (1 Teelöffel Droge mit 1 Tasse kochenden Wassers übergießen, 5 min. ziehen lassen und abseihen, schluckweise trinken) zubereitet werden.

Bitterkleeblätter (*Menyanthis folium*) werden bei einer Tagesdosis von 1,5 bis 3 g entweder als Infus (1 Teelöffel Droge auf 1 Tasse kochendes Wasser) oder in der gleichen Dosierung kalt angesetzt und kurz aufgekocht, abgeseiht und schluckweise über den Tag verteilt eingenommen. Die Droge enthält neben Bitterstoffen Gerbstoffe und Flavonoide.

Muzilaginos (Schleimstoffdrogen)

Auch bei der Xerostomie können die weiter oben beschriebenen Schleimstoffdrogen wie Eibischwurzel (*Althaeae radix*), Malvenblüten- und blätter (*Malvae silvestris folium et flos*) und geschroter Leinsamen (*Linum usitatissimum*) mit linderndem Effekt zur symptomatischen Behandlung eingesetzt werden.

Olivenöl mit ätherischem Zitronenöl

Es werden 20 bis 50 ml kalt gepresstes Olivenöl mit einigen Tropfen ätherischem Zitronenöl gemischt und vom Patienten bedarfsweise über den Tag verteilt für Mundspülungen eingesetzt. Das Mischungsverhältnis wird subjektiv nach Geschmack durch den Patienten festgelegt. Das Olivenöl sorgt für eine Befeuchtung der Mundschleimhaut, das ätherische Zitronenöl fungiert zum einen als Geschmackskorrigens, zum anderen kann es unter Umständen Speicheldrüsen in ihrer Restfunktion anregen.

Weitere Optionen

Seit einiger Zeit werden auch Fertigpräparate mit pflanzlichen Mucinen aus Yerba santa (*Eriodictyon crassifolium*), zum Teil in Kombination mit natürlichem Zitronenaroma angeboten. Andere Präparate enthalten unter anderem Aloe-vera-Gel. Ob eine therapeutische Massnahme gegen die Mundtrockenheit vom Patienten als hilfreich empfunden wird oder nicht, hängt bei der Xerostomie nachvollziehbarerweise in hohem Masse vom subjektiven Geschmackempfinden des einzelnen Patienten ab.

Fazit

Es existiert kein allgemeingültiger Standard in der Prophylaxe und Therapie der oralen Mukositiden infolge antitumoraler Behandlung. Ein kritisch abwägender Einsatz phytotherapeutischer Drogen sollte sich an der vorherrschenden Symptomatik des Patienten orientieren. Die alternierende Anwendung verschiedener Phytotherapeutika, die sich am jeweils vorliegenden Beschwerdebild des Patienten ausrichtet, scheint jedoch hilfreich zu sein und wird von den meisten Patienten gern und aktiv aufgegriffen. ■

Anschrift des Referenten:

Dr. med. Matthias Rostock

Klinik für Tumorbiologie

an der Albert-Ludwigs-Universität

D-79106 Freiburg i.B.

e-Mail: rostock@tumorbio.uni-freiburg.de

Literatur

Blaser G.: Naturheilkundliche Pflege in der Onkologie. Forum Deutsche Krebsgesellschaft 2006; 4: 60–61.

Bühring U.: Praxis-Lehrbuch der modernen Heilpflanzenkunde. Sonntag Verlag Stuttgart 2005.

Feyer P., Steingraber M., Ortner P.: Mukositis-Guidelines. Im Focus Onkologie 2004; 11: 57–60.

Fidler P., Loprinzi C.L., O'Fallon J.R., Leitch J.M., Lee J.K., Hayes D.L., Novotny P., Clemens-Schutjer D., Bartel J., Michalak J.C.: Prospective evaluation of a chamomile mouthwash for prevention of 5-FU-induced oral mucositis. Cancer 1996; 77(3): 522–525.

Fintelmann V., Menssen H.G., Siegers C.-P.: Phytotherapie Manual, Hippokrates Verlag, 2. Auflage 1993.

Gurjal M.S., Patnaik P.M., Kaul R., Parikh H.K., Conrad C., Tamhankar C.P., Daftry G.V.: Efficacy of hydrolytic enzymes in preventing radiation therapy-induced side effects in patients with head and neck cancers. Cancer Chemother Pharmacol 2001; 47 (Suppl): 23–28.

Kraft K., Blaser G.: Checkliste Phytotherapie, Thieme Verlag Stuttgart 2000.

Rostock M., Saller R.: Unkonventionelle Medikamente in der Krebstherapie. In Unger C., Weis J.: Onkologie, unkonventionelle und supportive Therapiestrategien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2005: 97–183.

Saller R., Reichling J., Hellenbrecht D.: Phytotherapie, Haug Verlag 1995.

Schmoll H.-J., Höfken K., Possinger K.: Kompendium Internistische Onkologie, Springer Verlag Berlin, 4. Auflage 2005.

Schulz V., Hänsel R.: Rationale Phytotherapie, Springer Verlag Berlin, 5. Auflage 2003.

Su C.K., Mehta V., Ravikumar L., Shah R., Pinto H., Halpern J., Koong A., Goffinet D., Le Q.T.: Phase II double-blind randomized study comparing oral aloe vera versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head-and-neck neoplasms. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60(1): 171–177.

Weiss R.F., Fintelmann V.: Lehrbuch der Phytotherapie, Hippokrates Verlag Stuttgart, 11. Auflage 2005.

Worthington H.V., Clackson J.E., Eden O.B.: Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (Review). The Cochrane Library 2006, Issue 3: 1–75.

Worthington H.V., Clarkson J.E., Eden O.B.: Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (Review). The Cochrane Library 2006, Issue 3: 1–32.