

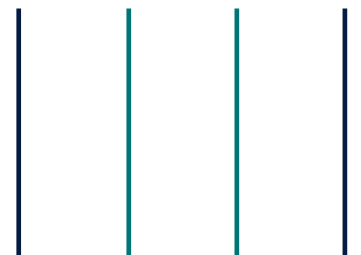


Sammenslutningen af Kræftafdelinger
Co-operative Cancer Departments

Stråleinduceret diarré

Symptombehandling

December 2012



Stråleinduceret diarré

Ætiologi

Over 70% af patienter, som modtager bestråling af pelvis, oplever en eller anden grad af diarré^{1,2}. Patofysiologien ved stråleinduceret diarré er kompleks. Ioniserende stråling medfører celledød og henfald af epitheliale kryptceller (nekrose) samt igangsætning af inflammatoriske processer i tarmmucosa og kar. Inflammation og ulceration kan i sig selv betinge en eksudativ komponent, men den denuderede mucosa medfører også forstyrrelser i tarmens absorptions- og sekretionsmekanismer. Især kan der forekomme malabsorption af galdesyre og fedt samt laktoseintolerans med deraf følgende diarré. Direkte eller indirekte ændringer af den normale tarmflora vil yderligere medvirke til forstyrrelse af tarmens fysiologi. Som følge af ioniserende stråling samt en konsekvens af en evt. svær akut strålereaktion i tarmen opstår der senere fibrose og tarmatrofi, der tilsvarende kan være præget af en eksudativ komponent eller malabsorption.

Strålereaktionens karakter afspejler det lokalt bestrålede område, og diarréen er således enten betinget af enteritis, colitis, proctitis eller en kombination heraf. Sværhedsgraden afhænger bl.a. af behandlingslokalisering (øvre/nedre abdomen, tyndtarm/tyktarm), volumen og stråledosis samt behandlingsintensitet, dvs. dosis per fraktion samt hvor hurtigt dosis er givet (Gy per uge).

Definition

Hyppige tynde afføringer forårsaget af ioniserende stråling mod abdomen/pelvis. I modsætning til den kemoinducerede diarré optræder stråleinduceret diarré både i en

- akut og
- kronisk form.

Væsentligste symptomer

Tynde, vandige eller blodige, ofte ildelugtende afføringer ledsaget af bl.a. mavekramper, smerter, kvalme, utilpashed, anoreksi, afføringstrang, tenesmer, slimafgang, fækal inkontinens, dehydrering, væske- og elektrolytforstyrrelser, væggtab.

Typer og diagnostik

Stråleinduceret diarré forekommer både i en akut og en kronisk form.

Akut stråleinduceret enteritis optræder i et snævert tidsinterval omkring behandlingsperioden. Ved persisterende diarré under og lige efter afsluttet stråleterapi bør differentialdiagnoserne opført under "kemoinduceret diarré" overvejes.

Akut stråleenteritis optræder efter 2-3 ugers behandling (20-30 Gy) og klinger af efter stråleophør. Efter ca. 45 Gy vil over 50 % af alle patienter have oplevet en eller anden grad af diarré. Konkurrent kemo-radioterapi øger risikoen for stråleenteritis. Diarréen er selvlimiterende, men kræver ofte symptomatisk behandling. Akut stråleenteritis er sjældent behandlingslimiterende ved stråledoser under 50 Gy givet i 2 Gy-fraktioner.

Behandling af den akutte stråleenteritis er som for kemoinduceret diarré. Neutropeni forekommer dog sjældent, hvorfor man kan tillade sig at være mere aggressiv med

brug af obstipantia. Ved svære grader af diarré og almen påvirkning bør patienten indlægges og vurderes mht. i.v. væsketerapi og antibiotisk behandling.

Kronisk stråleenteritis manifesterer sig oftest efter 12-36 måneder (blodige diarréer, slimafgang, smerter, tenesmer, steathorré, fækal inkontinens, væggtab) ³.

Symptomerne kan fluktuere i tid og sværhedsgrad. Ved persisterende diarré efter stråleterapi bør patienten endoskoperes i form af enten ano-, rektio- eller koloskopi. Kirurgisk intervention med laserteknik kan være indiceret ved hæmorrhagisk stråleproctitis, hvis konservativ behandling har været utilstrækkelig (se nedenfor). I ca. 5 % af tilfældene er kirurgisk intervention indiceret i form af tarmresektion eller aflastende stomi pga. ileus eller fistler ⁴.

Behandling

I. Generelt:

Profylakse og forholdsregler er som ved kemoinduceret diarré (se afsnit herom). Der foretages justering af laxantia og andre medikamina, der kan forårsage diarré.

Kosten justeres. Undgå specielt fedt, fibre, mælk, krydret mad og alkohol.

Flere undersøgelser har antydnet, at diætforeskrifter, probiotika og medikamenter med en cytoprotektiv effekt på tarmmucosa givet under stråleterapi kan reducere risikoen for både akut og kronisk stråleenteritis i varierende grad, herunder diarré ^{5,6}. Data er dog inkonsistente, og randomiserede undersøgelser har ikke kunnet bekræfte tidligere fund af positiv behandlingseffekt af f.eks. sukralfat på akut diarré ⁷⁻⁹. Der er endog antydning af forværring af diarré og blødning under sukralfatbehandling ¹⁰.

Sukralfat, som er en mucosa-protector med prostaglandin-hæmmende virkning, har dog vist effekt ved kronisk proctitis (se nedenfor) .

Amifostin (Ethyol), som også har cytoprotektive egenskaber, er specielt undersøgt i forbindelse med helkropsbestråling (TBI) og knoglemarvstransplantation. Amifostin er vist at nedsætte graden af mucositis såvel som diarré men ikke uden betydelige bivirkninger (bl.a. kvalme). Stoffet er ikke indregistreret, og den cytoprotektive effekt på maligne celler er ikke sikkert klarlagt.

II. Symptomatisk:

Symptomatisk behandling er som ved kemoinduceret diarré:

Loperamid (Imodium, Imolope, Propiden). Peristaltikhæmmende med antisekretorisk virkning.

Dosis: 4 mg initialt. Herefter 2 mg hver 4. time, eller 2 mg for hver uformet aff. (max. 16 mg/døgn).

Opiumdråber. Peristaltikhæmmende.

Dosis: Opium 100 mg/g (~10 mg morfin), 15-25 dr. 2-3 gange dgl.

Octreotid (Sandostatin)

Ved manglende respons kan octreotid benyttes. Octreotid er en syntetisk, somatostatin-analog, som hæmmer sekretionen af diverse diarré-fremmende gastrointestinale hormoner og peptider, hvorved tarmsekretionen mindskes. Effekten er demonstreret både ved kemo- og stråleinduceret diarré ¹¹. Octreotid er et meget potent stof til diarré, men temmelig dyrt i forhold til ovennævnte obstipantia og bør kun benyttes ved manglende effekt af ovenstående.

Dosis: 100-150 mikrogram. s.c. 3 gange dgl.

Sandostatin LAR er en langtidsvirkende octreotid-analog, som i randomiserede undersøgelser desværre ikke har levet op til forventningerne om et brugbart medikament til forebyggelse af stråleinduceret diarré^{12,13}.

Specielle forhold

Akut proctitis

Predniment klysma (prednisolonfosfat, 0,25 mg/ml).

- Dosis: 1 rektalklysma før sengetid i 2-4 uger, eller Colifoam rektalskum (hydrokortisonacetat, 100 mg per dosis).
- Dosis: 1-2 gange dgl. i 2 uger, herefter hver 2. dag i 2 uger.

Kronisk proctitis

Sukralfat

- Dosis: 3 gram i 15 ml rektal suspension x 1 dgl. i 14 dage.

Steathorré

Pga. malabsorption af fedt kan cholestyramin (Questran) eller lignende forsøges (binder galdesyre i tarmen). Husk fedtfattig kost.

- Dosis: et pulver (4 g) 4 gange dgl.

Spasmer

Ved spasmer i mave-tarmkanalen kan benyttes spasmolytika som f.eks. mebeverin (Duspatalin), 135 mg 3 gange dgl. eller buscopan 10 mg 3-4 gange dagl.

Den kroniske diarré er ofte socialt invaliderende, og berørte patienter bør tilbydes gastroenterologisk undersøgelse for specielt galdesyre- og B12-absorption. Aflastende stomi bør overvejes.

Anti-inflammatorisk behandling

Da ioniserende stråling initierer en inflammatorisk proces, bør antiinflammatoriske medikamenter overvejes. NSAID-præparater og acetylsalicylsyre (>2000 mg) har dokumenteret effekt ved diarré. Effekt af COX2-hæmmere er vist i dyreforsøg men er klinisk udokumenteret.

Af andre medikamina bør nævnes Salazopyrin (5-aminosalicylsyre) og steroider, f.eks. Entocort (budesonid) specielt ved kronisk diarré. Imidlertid foreligger der kun sparsom og vekslende evidens for stoffernes effekt på akut og kronisk stråleenteritis. Samme gælder for hyperbar oxygenbehandling og endoskopisk koagulationsbeh. Et nyere studie på 5-ASA derivatet basalzid, der hovedsagligt aktiveres i colon (750 mg, 3 stk. x 2 dgl. under strålebeh.), synes at reducere stråleinduceret akut diarré¹⁴.

Konkomitant kemo-radioterapi

De randomiserede studier inden for cervix-behandling har vist en fordobling af moderat/svære akutte gastrointestinale bivirkninger, men kun en svag forøgelse af den samlede incidens. Toksiciteten i tarmmucosa af kemo-radioterapi er 'additiv', og en vis reduktion i stråledosis er nødvendig for at undgå kronisk enteritis.

Overlæge Jørgen Johansen, ph.d, Odense Universitetshospital
revideret december 2012

Referencer

1. Kornblau S, Benson AB, Catalano R et al. Management of cancer treatment-related diarrhea. Issues and therapeutic strategies. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19(2):118-129.
2. Classen J, Belka C, Paulsen F, Budach W, Hoffmann W, Bamberg M. Radiation-induced gastrointestinal toxicity. Pathophysiology, approaches to treatment and prophylaxis. *Strahlenther Onkol* 1998; 174 Suppl 3:82-84.
3. Denham JW, O'Brien PC, Dunstan RH et al. Is there more than one late radiation proctitis syndrome? *Radiother Oncol* 1999; 51(1):43-53.
4. Kryger-Baggesen N, Moldow B, Rasmussen G et al. Kronisk stråleenteropati. En retrospektiv undersøgelse. *Ugeskr Laeger* 1993; 155(51):4180-4184.
5. Hong JJ, Park W, Ehrenpreis ED. Review article: current therapeutic options for radiation proctopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(9):1253-1262.
6. Denton AS, Andreyev HJ, Forbes A, Maher EJ. Systematic review for non-surgical interventions for the management of late radiation proctitis. *Br J Cancer* 2002; 87(2):134-143.
7. O'Brien PC, Franklin CI, Dear KBG et al. A phase III double-blind randomised study of sucralfate suspension in the prevention of acute radiation proctitis. *Radiother Oncol* 1997; 45(2):117-123.
8. Martenson JA, Bollinger JW, Sloan JA et al. Sucralfate in the prevention of treatment-induced diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy: A North Central Cancer Treatment Group phase III double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2000; 18(6):1239-1245.
9. Hovdenak N, Sørbye H, Dahl O. Sucralfate does not ameliorate acute radiation proctitis: randomised study and meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17(6):485-491.
10. Kneebone A, Mameghan H, Bolin T et al. The effect of oral sucralfate on the acute proctitis associated with prostate radiotherapy: a double-blind, randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(3):628-635.
11. Yavuz MN, Yavuz AA, Aydin F, Can G, Kavgaci H. The efficacy of octreotide in the therapy of acute radiation-induced diarrhea: a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(1):195-202.
12. Zachariah B, Gwede CK, James J et al. Octreotide Acetate in Prevention of Chemoradiation-Induced Diarrhea in Anorectal Cancer: Randomized RTOG Trial 0315. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2010; 102(8):547-556.
13. Martenson JA, Halyard MY, Sloan JA et al. Phase III, double-blind study of depot octreotide versus placebo in the prevention of acute diarrhea in patients

receiving pelvic radiation therapy: results of North Central Cancer Treatment Group N00CA. *J Clin Oncol* 2008; 26(32):5248-5253.

14. Jahraus CD, Bettenhausen D, Malik U, Sellitti M, St Clair WH. Prevention of acute radiation-induced proctosigmoiditis by balsalazide: a randomized, double-blind, placebo controlled trial in prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(5):1483-1487.