

# — Strahleninduzierte Hautveränderungen —

## Ein neues Gebiet für die Pharmazeutische Betreuung

Die Strahlentherapie wird seit mehr als 100 Jahren erfolgreich in der Onkologie eingesetzt. Da nicht nur die Tumorzellen alleine, sondern auch das umgebende gesunde Gewebe mit bestrahlt werden muss, stellten sich bald durch Überschreiten der Gewebetoleranzgrenzen bleibende Schäden ein. Die Strahlendosis war an der Eintrittsstelle, der Haut, oft gleich oder sogar höher als die Tumordosis und führte zu ausgeprägten Reaktionen, teilweise verbunden mit Spätschäden. Im Laufe der Jahrzehnte änderten sich sowohl die Bestahlungsmethoden, als auch die Möglichkeiten der Prävention und Behandlung von Hautveränderungen. Neue Erkenntnisse in der Physiologie der Haut aber auch neue Wirkstoffe und Pflegepräparate ergeben neue Möglichkeiten zur Prophylaxe und Therapie von strahleninduzierten Hautveränderungen.

Bei interdisziplinärer Zusammenarbeit mit dem Radioonkologen werden die Kenntnisse und Erfahrungen des Pharmazeuten bei der Wahl optimaler Präparate zum geeigneten Zeitpunkt sinnvoll eingesetzt. Die individuelle Beratung bei starken oder atypischen Hautreaktionen bietet eine neue Chance für eine „Pharmazeutische Betreuung“ der Patienten.

Im Folgenden soll daher zunächst auf einige Gesichtspunkte zum Hautaufbau und der Hautphysiologie eingegangen werden. Sodann werden die darauf fußenden prophylaktischen und therapeutischen Pflegeoptionen beleuchtet. Nach weiteren Erläuterungen zur Radioonkologie soll abschließend die Vorgehensweise der Pharmazeutischen Betreuung von Patienten mit strahleninduzierten Hautveränderungen als sich aus dem theoretischen Teil ergebende Konsequenz vorgestellt werden.

## A - Aufbau der Haut

Es ist wichtig, mit der Anatomie der Haut vertraut zu sein, um Änderungen während einer Bestrahlung eindeutig zu identifizieren. Daher soll zuerst auf die Hautanatomie und neue Erkenntnisse ihrer Physiologie bzw. Pathophysiologie eingegangen werden.

Die Haut als größtes Organ des menschlichen Körpers repräsentiert vor allem die Grenzfläche gegenüber seiner Umgebung. Sie bedeckt eine Fläche von 1,5-2 qm und hat einschließlich Unterhautfettgewebe ein Gewicht von 3,5-10 kg. Sie ist die Flüssigkeits- und Diffusionsbarriere des menschlichen Körpers und erfüllt beispielsweise Aufgaben des Tastsinnes oder der Thermoregulation.

Die menschliche Haut besteht aus 3 Schichten: Epidermis (Oberhaut), Dermis oder Corium (Lederhaut), Epidermis und Dermis zusammen werden als Kutis, Unterhaut mit Fettgewebe als Subkutis bezeichnet.

### SUBKUTIS

Die Subkutis ist locker mit den darunterliegenden Muskelfasern oder der Knochenhaut verbunden. Sie ist flexibel, leicht verschiebbar und kann mechanischen Einflüssen nachgeben. Sie setzt sich aus lockerem Bindegewebe zusammen und hat meist Fettgewebe eingelagert.

### DERMIS

Die 3-5 mm dicke Dermis setzt sich zusammen aus einer Matrix aus Kollagen und Elastin und kann grob in das Stratum reticulare (Netzschicht) und Stratum papillare (Zapfenschicht) unterteilt werden. Das gefäß- und nervenreiche Bindegewebe der Lederhaut ist verantwortlich für das Erscheinungsbild der Haut, für ihre Elastizität und Festigkeit. Das geflechtartige kollagene Bindegewebe der Netzschicht stülpt sich in die Unterschicht der Epidermis.

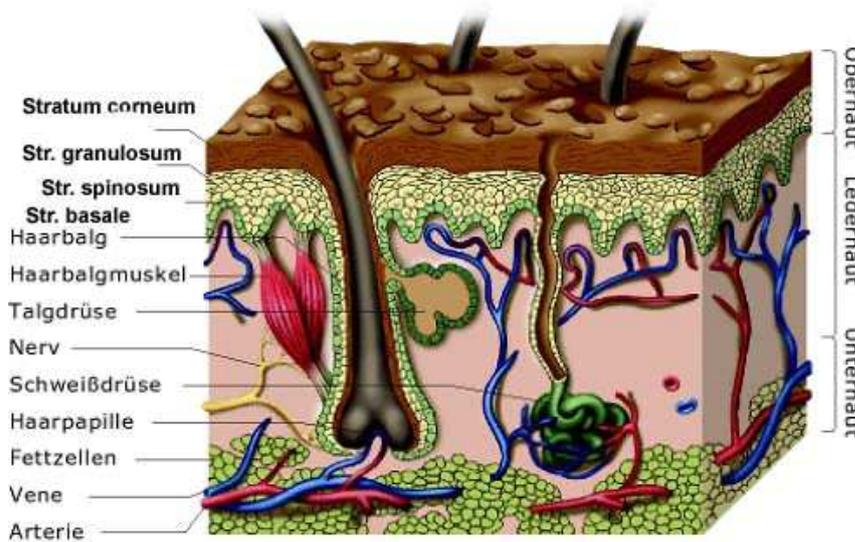
Vor allem in die Dermis eingelagert finden sich Haarbälge, Haarbalgmuskel, Haarpapillen, Talgdrüsen, Nerven, Schweißdrüsen, Arterien und Venen. Diese Gefäße spielen für die Ernährung der Epidermis und Ausprägung strahleninduzierter Dermatosen eine wichtige Rolle.

### EPIDERMIS

Die Epidermis ist je nach Lokalisation 0,06 bis 0,8 mm dick (Augenlid - Fußsohle) und setzt sich von außen nach innen aus folgenden 4 Schichten dicht gepackter Keratinozyten zusammen:

Stratum corneum (Hornschicht) - Stratum granulosum (Körnerzellschicht) - Stratum spinosum (Stachelzellschicht) - Stratum basale (Basalzellschicht).

Abbildung: Hautaufbau – Die verschiedenen Schichten der Haut und die funktionellen Einheiten



#### STRATUM BASALE

Das Stratum basale besteht aus stark proliferierenden Basalzellen. Darüber befinden sich 3-6 Lagen aus stoffwechselaktiven Stachelzellen (Stratum spinosum). Die Neubildung der an der Oberfläche abgeschilferten Hornzellen findet im Stratum basale statt. Sie wandern durch das Stratum spinosum und Stratum granulosum an die Oberfläche (Stratum corneum). In den unteren 2 Schichten sind die Zellen durch Proteinbrücken (Desmosomen) verknüpft [12]. Im Stratum granulosum erfahren die Zellen auf der Wanderung nach außen eine Degradation des Zellkerns verbunden mit einer Abplattung der Zellen. Die Wanderung der Keratinozyten vom Stratum basale zum Stratum corneum dauert ca. 14 Tage. Dort sterben die Zellen langsam ab, verhornen und werden in weiteren 2 Wochen nach außen gedrückt und abgeschilfert. Erst wenn 500 bis 1000 Zellen zusammenbacken, werden sie als Schuppen sichtbar. Die abgestorbenen Zellen liegen, durch einen Fettfilm (Lipide) locker miteinander verbunden, wie Dachziegel übereinander.

Die Lipide sind eine komplexe Mischung aus Ceramiden (40-50%), Cholesterol (ca. 25%), freien Fettsäuren (10-15%), und kleineren Mengen aus Triglyceriden, Stearylestern und Cholesterolsulfat, Sterol oder Wachsestern. Ceramide sind für die lamelläre Struktur der Epidermis unverzichtbar. Die freien Fettsäuren bestehen überwiegend aus langkettigen Molekülen mit mehr als 20 C-Atomen. Die Lipide sind für den hydrophoben Charakter der Hornschicht verantwortlich [59].

Cholesterolsulfat ist besonders im Desquamationsprozess wichtig. Es stellt den interzellulären Zement dar. Große Mengen an Cholesterolsulfat hemmen die Desquamation und umgekehrt.

## B - HAUTPHYSIOLOGIE / -PATHOPHYSIOLOGIE

#### STRATUM CORNEUM

Das Stratum corneum [91] ist als wichtige Barriere gegen schädliche Einwirkungen der Umwelt zu sehen. Es kann quasi als Steinwand betrachtet werden mit den Hornhautzellen (Korneozyten) als Ziegel und den Lipiden als Mörtel oder Kittsubstanz [16]. Daher bleiben die tieferen Schichten durch die interzellulären Lipide fest zusammengebunden, obwohl die Zellen kontinuierlich vom Stratum corneum abgeschilfert werden. Die Integrität dieser Schicht ist wichtig wegen des Wasserverlustes. Die Korneozyten selbst enthalten eine wasserzurückhaltende Substanz, den Natural Moisturing Factor (NMF) [82]. Dieser stellt eine Kombination aus mehreren niedermolekularen Substanzen dar. Dazu gehören Aminosäuren, Pyrrolidincarbonsäure, Lactat, Harnstoff, Ammoniak, Harnsäure, Glucosamin, Kreatinin, Citrat, Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Phosphat, Chlorid, Zucker, organische Säuren, Peptide und weitere noch nicht identifizierte Substanzen. Viele dieser Substanzen sind hygroskopisch und ziehen Wasser aus der Umgebung an. Sie werden oft als Moisturizer verwendet, um die hygroskopischen Eigenschaften zu unterstützen.

Ein gesundes Stratum corneum hat einen relativ hohen Wassergehalt (15-30%), ist elastisch und biegsam. Wenn der Wassergehalt des Stratum corneum unter 10% fällt, wird ein feines Schuppen sichtbar und die Haut fühlt sich rau und trocken an.

Ein verstärkter transepidermaler Wasserverlust (TEWL) kann klinisch zu Pruritus, Schuppung, Rauigkeit und Fissuren führen.

Relativ gesehen ist der Wassergehalt der innersten Schicht des Stratum corneums höher, während der Wassergehalt der äußeren Schicht von der Feuchtigkeit der Umgebung abhängt. Ein gesundes Stratum corneum muss in der Lage sein, einen adäquaten Wassergehalt gegen den Verdampfungsgradienten aufgrund einer geringen Umgebungsfeuchtigkeit aufrecht zu erhalten. Der Wassergehalt des Stratum corneums erhöht sich mit steigender Feuchtigkeit. Die Gegenwart des NMF scheint den Wassergehalt des Stratum corneums zu erhöhen, wann immer die relative Feuchtigkeit etwa 40-50% übersteigt. Robbins und Fernee (zitiert in [16]) konnten zeigen, dass Zellen mit einem hohen Wassergehalt quellen und sich gegenseitig ohne Lücken fest zusammen drücken.

Als Ergebnis eines stärkeren Wasserverlustes schrumpfen die Zellen des Stratum corneum und Brüche/Risse treten auf. Klinisch manifestiert sich eine trockene Haut (Xerosis cutis), die weder effektiv Wasser zurückhalten noch verhindern kann, dadurch, dass Irritantien (z.B. Alkaliseifen) oder Allergene eindringen. Wenn die epidermalen Lipide durch wiederholte Anwendung von Lösemitteln oder Seifen entfernt werden, beobachtet man diese Änderungen auch bei normaler Haut. Die Verwendung von Seifen auf ekzematöser Haut entfernt mehr Lipid und reduziert die Barrierefunktion weiter [19].

Um eine intakte Epidermis nach einer Alteration zu erhalten, muss eine minimale Zahl von funktionellen Untereinheiten, Papillen plus umgebende Basalschicht pro Fläche Haut bestehen bleiben. Wird diese Anzahl der funktionellen Untereinheiten beispielsweise als Folgen einer Bestrahlung unterschritten, kann die Basalschicht nicht mehr ausreichend ernährt werden. Dies führt sekundär zum Absterben von Basalzellen unter Ausbildung einer Hautatrophie.

#### HAUTTROCKENHEIT (Xerosis cutis)

Als Basis der topischen Behandlung gilt die Verwendung von Emollenzien und Moisturizern. Emollenzien reduzieren den TEWL und glätten die Hautoberfläche - sie füllen gewissermaßen den Raum zwischen den Kerneozyten einer trockenen Haut auf. Moisturizer bewirken einen nachhaltigen Anstieg des epidermalen Wassergehaltes.

Einige bekannte Substanzen werden gern in dieser Situation angewendet. Unter den feuchtigkeitsbindenden Substanzen (Humectants) sind beispielsweise Harnstoff, Glycerin und  $\alpha$ -Hydroxysäuren zu nennen. Eine durch topische Applikation erreichte Konzentrationssteigerung um den Faktor 6 kann in vivo zu einer Verdoppelung der Hornschichtfeuchtigkeit führen. Als Antioxidans kommt Vitamin C häufig zum Einsatz. Allerdings ist bei einer topischen Formulierung darauf zu achten, dass die Ascorbinsäure nur unterhalb pH 3,5 resorbiert wird [48].

*Rezeptur der Eigenherstellung von „DermSolProtect Lotion“:*

*Cremophor EL, Ethanol abs., Ascorbinsäure,  $\alpha$ -Tocopherol, Aqua purificata in Basiscreme DAC.*

Tocopherol hat ebenfalls antioxidative und photoprotektive Eigenschaften und wird auch resorbiert [94]. Für die meisten Vitaminzusätze fehlen allerdings wissenschaftliche Studien zum Wirkungsnachweis bei topischer Applikation.

Auch Dexpanthenol wirkt als Humectant. Bei klinischer Anwendung von Dexpanthenolsalbe zeigte sich eine nicht-entzündliche Aktivierung der kutanen Mikrozirkulation an Spalthautentnahmestellen. Sie führte zur rascheren Normalisierung der Hydratation der Haut im Vergleich zur Grundlage. Der begleitende Pruritus verschwand eher und der Schmerz wurde reduziert. Es stellte sich auch nach mehrtägiger Anwendung eine signifikante Verbesserung der Hornschichtfeuchtigkeit und eine Reduktion des TEWL ein.

#### REPARATUR DER EPIDERMALEN BARRIERE

Wenn die epidermale Barriere verletzt ist, läuft die Wiederbefeuchtung in vier Schritten ab:

- 1) Initiierung der Barrierenreparatur,
- 2) Wechsel des Oberflächen-Haut-Feuchtigkeits-Partialkoeffizienten,
- 3) Beginn der dermal-epidermalen Feuchtigkeitsdiffusion,
- 4) Synthese der interzellulären Lipide.

Das physiologische Signal, das die Barrierenreparatur durch Lipidsynthese anstößt, ist der transepidermale Wasserverlust. Ein TEWL von 1% ist ausreichend, um die Lipidsynthese anzustoßen [36]. Dampf-undurchlässige Auflagen lösen keine Lipidsynthese aus, da der transepidermale Wasserverlust gleich 0 ist. Dieser Aspekt verdeutlicht die Bedeutung von dampfdurchlässigen Auflagen in der Wundheilung. Die Regeneration der Haut dauert ca. 4 Wochen, bei älterer Haut kann es auch länger dauern.

## DER HYDROLIPIDMANTEL (Säureschutzmantel)

Die Hornschicht weist auf der Außenseite einen Oberflächenfilm auf, der für die Integrität der Hornschichtbarriere wichtig ist. Beim Neugeborenen findet sich ein nahezu neutraler Oberflächen-pH von ca. 6,6, der sich nach einigen Tagen bis Wochen zum sauren pH von im Normalfall ca. 5,6-6,0 wandelt. Die im Hautfett vorhandenen freien Fettsäuren, die Schweißanteile und das abdiffundierende Kohlendioxid bilden den leicht sauren pH-Wert des sogenannten Säureschutzmantels. Die Säuerung der Hornschicht ist für die Barrierefunktion notwendig, um z.B. das Bakterien- und Pilzwachstum zu hemmen.

Die Talgdrüsen in der Cutis bilden eine Emulsion aus Wasser und Öl, den Talg, der auf dem Weg über die Haarfollikel an die Oberfläche gelangt und dort einen Hydrolipidmantel bildet. Dieses Oberflächenfett hält die Epidermis und die Haare geschmeidig und weist wässrige Flüssigkeiten und andere Lösungen weitestgehend ab. Als Barriere wirkt der Hydrolipidmantel wasserabstoßend nach außen und verhindert nach innen die Verdunstung körpereigener Flüssigkeit.

Die Hauptaufgabe des Hydrolipidmantels ist es, die zu starke Verdunstung der Oberflächenflüssigkeit zu verhindern. Der Hydrolipidmantel reagiert auf Umwelteinflüsse empfindlich. In Abhängigkeit vom Feuchtigkeitsgehalt der Umgebung bindet er verfügbares Wasser. Ist die Umgebung zu feucht (Vollbad), werden die feuchtigkeitsbindenden Stoffe fortgeschwemmt und die Haut trocknet schnell aus. Ist die Umgebungsluft dagegen zu trocken, geht die Bindungsfähigkeit des Zellkitts verloren. Die Hornschicht verliert ihre Elastizität, die Haut wird rau und rissig. Alle Substanzen (z.B. Seifen), die diese natürlichen Feuchthaltefaktoren auf der Haut stören, bilden eine Gefahr für die gesunderhaltende Barrierefunktion des Außenorgans.

Auch dieser Aspekt wird später wieder aufgegriffen, wenn dem Patienten Hinweise zur Körperpflege erläutert werden.

Die Störung der Barrierefunktion als Symptom der trockenen Haut ist sehr verbreitet und kann zur Erhöhung des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) führen.

Auch Zytokine werden durch Keratinozyten als Antwort einer Gewebsverletzung sezerniert [30]. Sie haben daher eine Rolle bei der Immunfunktion, Hautfunktion und Gewebsreparatur.

## HAUTTYPEN

### Hautalter

Die Haut eines jeden Menschen ist anders beschaffen. Es hängt von der genetischen Disposition ab, ob eine Haut eher trocken oder feucht, eher spröde oder elastisch, eher empfindlich oder widerstandsfähig ist. Zusätzlich sorgen Alter, Zeit des Tagesablaufes, Art der täglichen Beanspruchung, körperliche Verfassung und unterschiedliche Umwelteinflüsse für einen sich ständig wechselnden Zustand.

#### — Kinderhaut

Bis zum 8. Lebensjahr arbeiten die Talgdrüsen noch nicht, daher ist die Haut fettarm und wasserreich. Sie ist empfindlich und reagiert stark auf äußere Reize wie Wind, Wetter, Sonne und Kälte.

#### — Jugendliche Haut

Vom 11. bis 17. Lebensjahr ist die Talgdrüsenproduktion unausgeglichen. An Stellen wie Gesichtsmitte, Brustlinie und Rückendreieck verursachen viele und große Talgdrüsen eine „unreine“ und fettige Haut.

#### — Erwachsenenhaut

Die ideal „normale“ Haut gibt es eigentlich nicht. Sie ist rosig glatt, hat einen matten Glanz ohne fettig zu wirken, ist geschmeidig und filigrane Poren sind sichtbar. Die Talgproduktion und der Feuchtigkeitshaushalt sind ausgewogen.

Ältere Menschen neigen zu trockener Haut. Epidermis, Subkutis und Bindegewebe sind dünner geworden. Die Kapillargefäße werden abgebaut, die Mikrozirkulation nimmt ab und die Haut wird weniger ernährt. Sie wird fett- und wasserarm und sieht daher faltig aus. Die Hauttalgbildung ist nicht mehr ausreichend gewährleistet, es tritt ein Elastizitätsverlust auf. Nach dem Waschen benötigt die Altershaut mehr als 3 Stunden, um ihren natürlichen Säuregehalt selbstständig wieder herzustellen. Wenn ältere Menschen ihren früheren Körperpflegerhythmus wie häufiges Baden, Duschen oder Waschen beibehalten, ist der natürliche Säureschutz der Haut nicht mehr gewährleistet. Sie trocknet zu sehr aus und ist nicht mehr so widerstandsfähig.

Natürlich ändert sich der Hauttyp nicht nur nach dem Lebensalter, sondern auch Jahreszeiten spielen eine Rolle, ebenso Aufenthaltsort und körperliche Verfassung, psychische Probleme, Stress, Rauchen und Alkoholabusus und falsche Ernährung.

Für die Hautpflege ist es daher hilfreich, das Hautalter und den Hauttyp zu erkennen, um die richtigen Reinigungs- und Pflegemittel anzuwenden.

# C - Pflegesubstanzen

## MOISTURIZER

„Befeuchtende Substanzen; Agenzien, die Feuchtigkeit zuführen, Feuchtigkeit liefern“

Moisturizer versuchen, die epidermalen Lipide der Hautbarriere zu imitieren.

Lipide sind wichtig für die Barrierefunktion, da durch deren Ablösung, beispielsweise durch Lösemittel, eine Trockenheit auftritt, die direkt proportional zur entfernten Lipidmenge ist.

Wasser geht verloren durch Verdunstung in die Umgebung bei geringer Feuchtigkeit und muss dann wieder aus tieferen epidermalen und dermalen Schichten aufgefüllt werden. Moisturizer sollen den Wassergehalt der Haut zwischen 10% und 30% halten [20].

Moderne Moisturizer funktionieren ähnlich wie die natürlichen Faktoren. Dazu gehören Vitamine, Hydroxysäuren, Retinoide, Kollagen, Elastin, Lecithin, Hyaluronsäure und Ceramide.

Eine Störung der interzellulären Lipidlamellen in der oberen Schicht des Stratum corneum resultiert in abnormer Schuppung und einer Erhöhung des TEWL. Die einfache Erklärung für die Wirkungsweise der Moisturizer ist, dass Wasser, das sonst verloren ginge, durch die hygroskopischen Eigenschaften des Stratum corneums festgehalten wird. Dies trägt dazu bei, die Hautoberfläche durch leichtes Quellen der äußeren Schichten weich zu halten. Leveque zeigte (zitiert in [16]), dass Okklusion der Haut mit Paraffin, Vaseline, Wachsen oder Fett/Öl die natürliche Diffusion der Feuchtigkeit des Kapillarnetzes der Dermis wieder aufbaut und erhöht. Downing et al. [29] fanden, dass gut funktionierende interzelluläre Lipide Wasser halten und effektiv auf das Epithel verteilen. Moisturizer verleihen einem geschädigten Stratum corneum eine temporäre Barriere, die Zeit gibt für die Reparatur der Schicht.

Moisturizer helfen bei der Reparatur der geschädigten Haut und bewahren vor Austrocknung [18]. Die Definition einer trockenen Haut ist schwierig, verbunden jedoch mit folgenden Eigenschaften:

Unangenehm-rau, sandpapierartig-uneben, schmerzhaft, juckend, stechend, prickelnde, geminderte taktile Empfindungen.

Sichtbare Eigenschaften sind Rötung, trockene, weiße Flecken, flockige Erscheinung sowie Fissuren.

Einige Autoren glauben, dass der ideale Moisturizer Sebumeigenschaften haben sollte. Sebum (Talg) besteht zu 28% aus freien Fettsäuren, 32% aus Triglyceriden, 14% Wachsen und 5% Squalen sowie weiteren Substanzen [93].

### Mechanismen der Befeuchtung

Durch die Moisturizer wird die Hautintegrität gewährleistet. Zwei Mechanismen zur Rehydratisierung des Stratum corneums werden unterschieden:

Die Anwendung von

- 1) Okklusion und
- 2) Humectants.

### **Okklusive Moisturizer:**

Diese wirken durch Verhinderung der Verdunstung von Wasser in die Umgebungsluft. Meistens sind es ölige Substanzen, durch die Wasser nicht penetrieren kann. Sie lassen sich in mehrere Kategorien einteilen: Vaseline (hydrophob) ist der effektivste Moisturizer. Lanolin ist wegen des charakteristischen Geruchs und potenzieller allergischer Reaktionen weniger zu empfehlen. Mineralöl wird zwar häufig benutzt, kann aber den TEWL nur etwa um 30% reduzieren.

### **Beispiele für okklusive Moisturizer:**

Kohlenwasserstoff-Öle

- Vaseline
- Neutralöl
- Paraffin
- Squalen

Silikone

- Dimethicon

Pflanzliche/tierische Fette

- Kakaobutter
- Lanolin

Fettsäuren

- Lanolinsäure

- Stearinsäure
- Wachse
  - Lanolin
  - Bienenwachs
  - Stearylstearat
- Pflanzliche Wachse
  - Carnauba
  - Candelilla
- Phospholipide
  - Lecithin
- Sterol
  - Cholesterol

Eine neue Kategorie sind die Silikone. Diese sind hypoallergen, nichtkomedogen und ohne strengen Geruch. Silikon ist eine klare, ölige Flüssigkeit, verbessert die ästhetischen Charakteristika der Moisturizer durch Reduktion der Fettigkeit von Vaseline/Paraffin und erhöht die Effektivität.

### **HUMECTANTS**

„Feuchthalte-Substanzen; Agenzien, die Feuchtigkeit anziehen oder Feuchtigkeit binden“

Humectants ziehen, wenn sie auf die Haut aufgebracht werden, Wasser aus der Dermis in die Epidermis, weniger aus der Luft, wenn nicht die relative Feuchtigkeit sehr hoch ist (>80%) [19]. Eine Wiederbefeuchtung geschieht daher eher von innen nach außen, als von der Umgebung nach innen. Dies bedeutet, dass die topische Applikation von Wasser in Form von Nebel oder Sprays ineffektiv bleibt, wenn nicht ein okklusives Agens sofort aufgebracht wird, um das Wasser auf der Hautoberfläche zu halten [30].

Produkte, die nur Humectants enthalten, erhöhen den TEWL nach kutaner Applikation auf eine defekte epidermale Barriere. Zuweilen kann dies als Trockenheit der Haut wahrgenommen werden. Um Wasserverlust zu vermeiden, sollten daher Formulierungen, die ein Humectant aufweisen, auch ein okklusives Agens enthalten; beispielsweise erhöht topisches Glycerin alleine den TEWL um ca. 29%.

Die folgende Tabelle zählt einige typische Humectants auf:

#### **Humectants**

- Glycerol
- Honig
- Natriumlactat
- Harnstoff
- Propylenglycol
- Sorbitol
- Prolin
- Gelatine
- Hyaluronsäure
- Nicotinamid
- Dexpanthenol
- Tocopherol
- Ascorbinsäure
- Retinol
- Polyhydroxysäuren
- $\alpha$ -Hydroxysäuren

Eine gute Moisturizerformulierung kombiniert also okklusive und Humectants-Bestandteile, um die Haut optimal zu rehydratisieren. Humectants füllen Löcher des Stratum corneum durch Quellung und glätten so die Haut. Die Fähigkeit von Moisturizern, die Haut glatter zu machen, nennt man Emolliency.

Die Begriffe Emollients, Moisturizer, Lubricans werden durch Dermatologen manchmal austauschbar verwendet.

Emolliency bezieht sich auf die Fähigkeit des Produkts, die Spalten oder Lücken zwischen den Korneozyten, die bei trockener Haut zahlreich vorhanden sind, zu füllen.

Moisturizing bezieht sich auf die Verminderung des TEWL nach Applikation.

## EMOLLENZIEN

„Agenzien, die die Haut geschmeidig machen und beruhigen“

**Folgende Substanzen zählt man zu den Emollenzien:**

### Alkohole

- Octyldodecanol (Eutanol®)
- Hexyldodecanol
- Oleylalkohol

### Ester

- Oleyloleat (Cetiol®)
- Octylstearat (Tegosoft® 05)
- PEG-7-glycerylcocoat (Cetiol® HE)
- Cococaprylat/Caprat (Capryl/Caprinsäure-Kokosfettalkoholester)
- Myristylmyristat (Tetradecyltetradecanoat)
- Cetearylisononanoat
- Isopropylmyristat

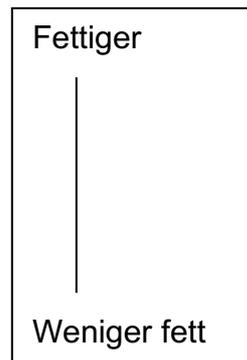
Emollenzien können tief ins Stratum corneum penetrieren und die Effekte der Barrierelipide nachahmen. Das wiederum verhindert die Penetration von Irritanzien und Allergenen, die die lokalen inflammatorischen Reaktionen auslösen können. Es gibt auch einige Hinweise, dass Emollenzien indirekte antiinflammatorische Wirkungen haben [49].

Wenn die epidermale Barriere gestört ist, wird als proinflammatorisches Zytokin z.B. Interleukin-1alpha (IL-1alpha) freigesetzt. Bei Hauterkrankungen, bei denen die epidermale Barriere behindert ist, kann es auch bei kleineren Verletzungen wie Kratzen zur Freisetzung von IL-1alpha kommen. Die antipruriginösen und antiinflammatorischen Effekte der Emollenzien können also das Resultat einer reduzierten Produktion und Freisetzung von IL-1alpha sein.

Die Fettigkeit der Emollenzien ist unterschiedlich. Einige fühlen sich „schwerer“ an, andere sind eher flüchtig. Fettigere Emollenzien spreiten weniger, sind aber okklusiver. Leichtere Emollenzien spreiten besser, sind aber weniger okklusiv. Schwere Emollenzien finden sich eher in Nachtcremes und Augencremes, wo eine Okklusion wünschenswert ist. Tagcremes und Lotionen weisen meist Emollenzien mit mittlerer Spreitung auf, wogegen Bodylotionen meist leicht spreitende Emollenzien haben.

### **Gefühlte Eigenschaft einiger Emollenzien**

Oleyloleat	Cetiol®
Caprylic/Capryl triglyceride	
Decyloleat	Cetiol® V
Octyldodecanol	
Hexyllaurat	Cetiol® A
Octyllaurat	
Isopropylstearat	
Isopropylpalmitat	
Isopropylmyristat	
Dibutyladipat	Cetiol® B



Die besten Formulierungen kombinieren 3-4 Emollenzien mit unterschiedlichem Spreitvermögen [18].

## **Spreitfähigkeiten von Emollenzien**

Geringe Spreitfähigkeit/fettig	Rizinusöl
	Mandelöl
	Oleyloleat (Cetiol®)
Mittlere Spreitfähigkeit/weniger fettig	Capryl/Caprintriglyceride
	Octyldodecanol
	Oleylalkohol
	Cetearylisononanoat
Leichte Spreitfähigkeit/nicht fettig	Diethylcyclohexan
	Isopropylstearat
	Isopropylmyristat

Emollenzien können die Integrität der epidermalen Barriere auf zweierlei Art wieder herstellen: Sie rehydratisieren die äußerste Hautschicht und reduzieren ebenfalls den Wasserverlust [19]. Emollenzien füllen die Lücken zwischen den Korneozyten und tragen so dazu bei, Defekte durch Schuppung zu verbessern, eine raue Haut zu glätten, die natürlichen Hautlipide zu ersetzen und eine Okklusion zu setzen.

Als ölige/okklusive Schicht über der Haut verhindern sie das Verdunsten des Wassers. Im Stratum corneum zurück gehaltenes Wasser geht in die Korneozyten, die daraufhin anschwellen. Insgesamt kann es zur Reduktion von Fissuren kommen.

Sowohl nicht adäquate Produktauswahl als auch inkorrekte Anwendung können zu ineffektiver Wirkung führen.

Eine effektive Behandlung erfordert daher eine sorgfältige und fachmännische Auswahl der Produkte entsprechend den Bedürfnissen des Patienten.

Unter Berücksichtigung oben geschilderter Kriterien wird in Eigenherstellung ein „fast idealer“ Balsam produziert:

*Rezeptur „CutaProtect Balsam“:*

Squalen, Abil8839, Propylenglycol, Cera flava, Mandelöl, Isopropylmyristat, Cetearyloctanoat, Eutanol, Urea pura, Sorbitol, Prolin, Dexpanthenol, Magnesiumsulfat-Heptahydrat, Aqua purificata.

## **HILFSMITTEL (nach [16])**

### **OKKLUSION**

Lanolin wurde als erstes Agens zur Okklusion benutzt, um den Wasserverlust zu verhindern.

Allerdings hat es heute den Ruf eines Kontaktsensibilisierers. In einer Studie wurde festgestellt, dass 1,7% der Patienten gegen Lanolin sensibilisiert waren.

Daher ist Vaseline heutzutage der Hauptinhaltsstoff in Okklusionsformulierungen. Abhängig von der Konzentration blockiert Vaseline die Oberfläche des Stratum corneums und reduziert den TEWL, wodurch der Wassergehalt im Stratum corneum erhöht wird. Zwei Gründe gibt es, weshalb Okklusion eine der besten Behandlungen der trockenen Haut darstellt:

- 1) das transepidermale Wasser ist die effektivste Wasserquelle,
- 2) die okklusiven Agenzien haben einen emollienten Charakter.

Das für den jeweiligen Patienten am besten geeignete Emollient muss ausgetestet werden [19]. Für unterschiedliche Körperflächen werden auch unterschiedliche Emollenzien gebraucht, z.B. ein schwereres Emollient für trockene Haut der Extremitäten und ein leichteres Produkt fürs Gesicht. Öligere Produkte sind eher für die Nacht oder auch im Winter geeignet wegen des austrocknenden Effekts des kalten Wetters und der Heizung.

### **VITAMINE**

Vitamine sind häufige Ingredienzien in Moisturizer geworden. Ihre Rolle als Protektoren vor exogenen Sauerstoffradikalen (z.B. durch UV-Licht) und endogenen Faktoren (z.B. Inflammation) ist lange bekannt. Auch bei topischer Applikation können Vitamine Zellschäden reduzieren.

Vitamine werden in Produkten nicht wegen ihrer biologischen, sondern meist wegen ihrer chemischen Eigenschaften hinzugefügt [19]. Retinol und Panthenol werden als Humectants und Vitamin E als Antioxidans/Konservierungsmittel verwendet.

### **KONSERVIERUNGSMITTEL**

Konservierungsmittel sind immer notwendig, wenn in einer Creme oder Lotion Wasser enthalten ist. Beispiele sind: Parabene, Formaldehyddonatoren, Komplexbildner, Isothiazolinone, Alkohole.

## PARFÜM

Parfüms werden häufig aus psychologischen und marketing-technischen Gründen zugesetzt. Sie gelten als die am häufigsten hautirritierenden Stoffe, insbesondere bei Patienten mit präexistierenden Dermatosen.

## TOXIZITÄT DER ZUSATZSTOFFE

Die häufigsten Irritanzien sind: Zimtalkohol, Hydroxycitronella, Isoeugenol, auch Terpene.

Die am häufigsten berichteten Sensibilisierer sind: Formaldehyd-freisetzende Konservierungsmittel wie Quaternium-15, Imidazolodiny-Harnstoff, Bronopol. Kathon CG kann auch eine Dermatitis verursachen.

## REINIGUNGSMITTEL

### — Wasser

Klares Wasser ist das wichtigste Mittel zur Körperpflege. Es löst die wasserlöslichen Schmutzanteile und den Schweiß gut von der Hautoberfläche ab. Es greift aber auch den Säureschutzmantel an. Wirkt Wasser für längere Zeit auf die Haut ein, quillt die Haut auf, gleichzeitig werden wasserbindende Stoffe entzogen. Die Haut beginnt auszutrocknen und muss nachgefettet werden. Normalerweise reicht klares Wasser für die Ganzkörperwaschung völlig aus. Problemzonen wie Achselhöhlen, Genitalbereich, Füße können zusätzlich mit Syndets gewaschen werden.

Wasser hat aber auch Nebenwirkungen. Dazu gehört der auslaugende Effekt, der insbesondere bei trockener Haut und bei Atopikern durch die Tenside in Hautreinigungspräparaten verstärkt zum Tragen kommt. Auch Emulgatoren in Hautpflegecremes, die unverändert in der Hornschicht gespeichert und durch Wasser wieder aktiviert werden, tragen maßgeblich zu diesem Auswascheffekt bei. Kalkhaltiges Wasser löst bei einer gestörten Hautbarriere weitere Reaktionen aus, da es die hauteigenen Säuren wie Palmitinsäure als Calciumsalze ausfällen und zur weiteren Destruktion der Barriere führen kann.

Alle Reinigungsprodukte, die in Verbindung mit Wasser eingesetzt werden, wirken entfettend. Die Haut verliert zwangsläufig auch eigene Schutzstoffe. Dieser Effekt sollte bei sensibler Haut durch geeignete Präparate möglichst minimiert und durch eine adäquate Hautpflege ausgeglichen werden. Alternativ kann für Teilbereiche des Körpers eine emulgatorfreie Reinigungsmilch eingesetzt werden.

Ein wichtiger Bestandteil der Badekultur ist die Anwendung geeigneter Pflegecremes und Lotionen nach dem Baden oder Duschen, die dem individuellen Hauttyp entsprechen.

### — Seifen/Syndets

Seifen/Syndets sollen den auf der Haut angesammelten, nicht wasserlöslichen Schmutz gründlich entfernen. Sowohl Seifen, als auch Syndets greifen immer in den Säureschutzmantel ein und führen zu einer gewissen Entfettung.

Syndets („moderne Seifen“) weisen eine ähnlich gute Reinigungswirkung wie Seifen auf, haben aber den Vorteil, dass sie den Säureschutzmantel der Haut in sehr viel geringerem Maße beeinträchtigen. Ihr pH-Wert liegt im sauren bis neutralen Bereich und variiert von pH 5 bis 7. Syndets haben meist auch einen größeren Anteil an rückfettenden Substanzen. Die Hautentfettung kann dadurch aber nur zum Teil ausgeglichen werden, es muss nachgefettet werden, zumal bei Patienten mit trockener Haut. Dabei sind milde Tenside wie Cocamidopropyl betaine den stark wirkenden Tensiden vorzuziehen, da diese zu einer Zunahme des transepidermalen Wasserverlusts führen.

Bei trockener Haut soll möglichst keine Seife, sondern nur klares Wasser verwendet werden. An stark verschmutzten und geruchsbildenden Körperstellen (z.B. Achselhöhle) kommen Syndets zur Anwendung.

Die waschaktiven Substanzen der Reinigungsmittel sind oberflächenaktiv und können daher je nach Hautbeschaffenheit toxisch wirken [44]. Zwar sind die meisten heutzutage im Handel befindlichen Tenside hautverträglich, dennoch können Hautreizungen nicht ausgeschlossen werden. In diesen Fällen ist das Mittel zu wechseln, ebenso, wenn die Haut übermäßig entfettet oder ausgetrocknet wird. Falls ein Patient weiß, auf welche Inhaltsstoffe er allergisch reagiert, sind diese zu vermeiden.

## PFLEGEMITTEL

### — ÖLE

Öle wie Mandelöl, Olivenöl, Avocadoöl etc. eignen sich zur Auflösung von Auflagerungen wie Schuppen oder Borken und zur Rückfettung trockener Haut. Da Öle eine okklusive Wirkung haben, sollten sie nicht auf gereizter und nässender Haut aufgetragen werden.

Als Wasch- oder Badezusatz hat es keinen Sinn, reines Öl zu verwenden. Ohne Emulgatoren nimmt reines Öl keine Feinverteilung mit dem Wasser vor und wegen fehlender Spreitfähigkeit wird die Wirkung mangelhaft.

#### — PUDER

Puder besitzen auf der Haut eine geringe Haftung und neigen bei feuchter Hautsekretion zum Verkrümeln. Puder wie Zinkoxid, Titandioxid, Talkum etc. wirken austrocknend, da sie der Haut Wasser und Fette entziehen. Sie wirken kühlend, adstringierend, sekretaufnehmend.

#### — CREMES/LOTIONEN

O/W-Emulsionen dringen schnell und tief in die Haut ein und bilden keinen Fettfilm auf der Hautoberfläche. Der Wasseranteil kann bei Lotionen bis 70% betragen („Curaderm Hautlotion“ aus der Eigenherstellung). Durch diesen hohen Anteil quillt die obere Hornschicht der Haut auf und vergrößert somit ihre Oberfläche, auf der die Feuchtigkeit der Haut verdunstet. Da die Hautfeuchtigkeit als zugeführte und körpereigene Flüssigkeit rascher verdunstet als der Körper seinen Hydrolipidmantel wieder aufbauen kann, trocknet die Haut aus.

Demnach sollen O/W-Emulsionen nur bei Patienten mit fettiger Haut eingesetzt werden. Sie wirken kühlend. Gerade im Krankenhaus neigt die Haut der Patienten durch die vorwiegend trockene Raumluft sowie das oft höhere Alter des Patienten zur Austrocknung.

#### — W/O-Emulsionen

Die Feuchtigkeit einer W/O-Emulsion kann bis in das Stratum corneum eindringen und bildet durch einen feinen Fettfilm eine Okklusion, die das Abdunsten hauteigener Feuchtigkeit vermindert. Dieser Film ist dennoch luftdurchlässig, der natürliche Temperatenausgleich der Haut und die Hautatmung werden nicht behindert. Den durch das Waschen beschädigten Säure- und Fettschutzmantel der Haut kann eine W/O-Emulsion wieder herstellen. Dadurch bleibt die Elastizität der Haut erhalten. W/O-Präparate schützen die Haut besser und haben eine stärkere Tiefenwirkung als O/W-Präparate. Diese Präparate sind daher für den trockenen Hauttyp besonders gut geeignet. Sie sollen auch bei Mischhaut eingesetzt werden.

#### — FETTSALBEN

Diese Salben wie Vaseline oder Melkfett besitzen einen hohen Fettanteil und schützen die Haut vor Wärme- und Feuchtigkeitsverlust. Sie überziehen die Hautoberfläche mit einem isolierenden, wasserundurchlässigen Film, der das Verdunsten von Sekret verhindert und zur Quellung der Hornschicht mit einer nachhaltigen Hydratation führt.

Fettsalben verstopfen durch den isolierenden Film die Hautporen und verhindern eine Hautatmung sowie einen natürlichen Temperatúraustausch durch Behinderung der Wärmeabgabe. Da in einer Klinik meist Raumtemperaturen über 22 °C herrschen, sollen diese Produkte zur Hautpflege stationärer Patienten nicht angewendet werden. Sie finden allenfalls Anwendung als kurzzeitiger Hautschutz gegen aggressive Flüssigkeiten wie Urin und Faeces. Melkfett selbst ist von den zuständigen Behörden wegen der Verunreinigungen durch Pestzide als problematisch eingestuft und sollte daher keine Anwendung am Menschen finden [45].

*Zusammenfassend wird festgestellt [7]:*

*Eine durch Bestrahlung ausgelöste Inflammation der Haut kann zum Verlust ihrer Schutzfunktion führen. Dadurch wird sie empfindlicher gegen Allergene und Irritantien. Die Applikation eines Emollients ermöglicht die Bildung eines Oberflächenfilms von Lipiden und baut die Schutzfunktion wieder weitgehend auf. Diese ölige Schicht hilft, Wasser unter dem Stratum corneum zurück zu halten, wodurch der Wasserverlust reduziert und die Haut weicher wird [75].*

*Emollienzen sollten so großzügig und so oft wie möglich, idealerweise 4-5 mal täglich, mindestens aber 2 x täglich appliziert werden. Die Verwendung von Seifen und Detergenzien sollte vermieden werden, da sie Lipide von der Haut entfernen und trockene Bedingungen schaffen. Erforderlich ist das regelmäßige Auftragen von Emollienzen nach dem Waschen; je ölicher das Produkt, um so besser der emolliente Effekt.*

*Salben bewahren die Feuchtigkeit besser als Cremes und können zur Verhinderung von Einrissen und weiterer Trockenheit beitragen. Salben werden daher für sehr trockene, schuppige Haut oder für die nächtliche Anwendung bevorzugt.*

## **D - Radioonkologische Informationen**

## ÄTIOLOGIE DER HAUTREAKTIONEN DURCH STRAHLENEINWIRKUNG

Die Verwendung von Korpuskularstrahlung (Alpha-Partikel, Elektronen, Protonen, Neutronen) und auch Photonenstrahlung führen zur Ionisierung biologischen Materials. Infolge der Absorption der ionisierenden Strahlung kommt es unter anderem zu reversiblen und irreversiblen DNA-Veränderungen im Gewebe sowie Beeinflussung der Zellteilung [92].

In der Haut werden durch ionisierende Strahlen die mitotischen Fähigkeiten der Stammzellen innerhalb der Basalzellschicht geschädigt, so dass diese Erneuerung unterdrückt und die Hautintegrität geschwächt wird. Der Grad der Hautreaktion ist abhängig von der Strahlendosis und vom Überleben der aktiv proliferierenden Basalzellen in der Epidermis.

Bei der Exposition gegenüber ionisierender Strahlung wird neuerdings auch eine Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B durch eine intrazelluläre Bildung von Sauerstoffradikalen diskutiert. Wichtige Mediatoren der Strahlungseinwirkung an der Haut stellen Ceramide und Sphingomyeline dar. Bevor eine strahleninduzierte Dermatitis klinisch manifest wird, kommt es bereits zur Störung der epidermalen Barrierefunktion infolge Gefäßirritation. Der transepidermale Wasserverlust erhöht sich und erreicht den Höhepunkt vor dem Peak der Radiodermatitis. Patienten mit einem sehr frühen Beginn der Barriestörung zeigen eine längere Verlaufsauer der Dermatitis. Durch Fraktionierung der Strahlung wird die Verträglichkeit verbessert.

Um Tumorzellen in die Apoptose zu bringen, ist die Applikation einer relativ hohen Strahlendosis erforderlich, die oft nahe an der Toleranzgrenze des gesunden Gewebes liegt. Je nach Tumorage, ob hautnahe oder im Inneren des Körpers wird in Abhängigkeit von der Strahlenqualität und -energie die Oberflächendosis (die Hautdosis) ebenfalls hoch sein und kann zu sichtbaren Reaktionen wie Erythembildung bis zur Nekrose führen. Eine Erythembildung stellt eine stets zu erwartende, typische Reaktion dar, die sich später überwiegend voll zurückbildet. Besonders die Verbesserung der Strahlenqualität durch Anwendung von hochenergetischen Photonen, erzeugt durch Beschleuniger, hat zu einer wesentlichen Dosisreduzierung und damit Entlastung an der Eintrittsstelle, der Haut, gegenüber der früher verwendeten konventionellen Röntgenstrahlung aus einer Röntgenröhre im KV-Bereich geführt. Verteilt man die Gesamtstrahlendosis nicht auf eine, sondern zahlreiche kleinere Einzeldosen über einen längeren Zeitraum als Fraktionierung, so kann sich das gesunde Gewebe und auch die Haut zwischenzeitlich wieder erholen. Es kommt damit zu einer besseren Verträglichkeit. Zu Beginn der Strahlentherapiezeit wurde die Beobachtung des früh auftretenden Erythems sogar als Dosisinheit gebraucht, man bestrahlte die Haut des Patienten einzeln bis zur Erythembildung. Dies stellte 1 Haut-Erythem-Dosis = 1 HED dar, von denen vom Arzt tumorabhängig eine entsprechende Anzahl verordnet wurde.

## EINTEILUNG DER HAUTREAKTIONEN

Bei der durch Strahleneinwirkung hervorgerufenen Veränderung ist zwischen einer Reaktion und einem Schaden zu unterscheiden. Eine Reaktion stellt eine Erythembildung dar, die temporär auftritt und sich danach durch Reparatur wieder voll zurück bildet. Man spricht auch berechnigt von einer Strahlendermatitis, einer primär abakteriellen, durch Strahleneinwirkung bedingten Entzündung. Der Strahlenschaden ist z.B. eine atrophisch dünne, leicht vulnerable Haut, bei der keine weitere Reparatur zur Normalisierung führt oder ein Strahlenulcus ohne Heilungstendenz. Bei einem Strahlenschaden ist ein Überschreiten der Hauttoleranzdosis anzunehmen.

Die häufigste Einteilung für Strahlenschäden der Haut ist die Beurteilung nach der Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC) [22].

RTOG/EORTC Hautreaktionsbeurteilung nach Bestrahlung					
0	1	2a	2b	3	4
Keine Veränderung zur Baseline	Schwaches Erythem	Ausgeprägtes Erythem	Feuchtschuppene Effloreszenz	Flächenhafte Desquamation	Ulzeration Hämorrhagie Nekrose
	Trockene Desquamation		Moderates Ödem	Ausgeprägte Ödeme	
	Haarausfall				
	Verringertes Schwitzen				

Stadium 0 bedeutet Baseline bzw. keine Veränderungen.

In Stadium 1 sind leichte Erytheme erkennbar, eine trockene Desquamation kann auftreten und ein verringertes Schwitzen wird festgestellt.

In Stadium 2 sind die Erytheme stärker ausgeprägt, eine feuchte Desquamation kann auftreten und leichte Ödeme werden gesehen.

Stadium 3 wiederum ist charakterisiert durch eine konfluierende feuchte Desquamation und stärker ausgeprägte Ödeme.

In Stadium 4 schließlich treten Ulzerationen, Hämorrhagien und Nekrosen auf.

Auch weitere Unterteilungen von Stadium 2 in 2a mit stärker ausgeprägten Erythemen und 2b mit feuchter Desquamation und Ödemen werden verwendet [67, 88].

Als Nachteil wird oft die alleinige Beurteilung des Arztes und nicht auch die des Patienten angesehen. Hier hat Noble-Adams [62] eine Modifikation vorgestellt (Radiation-induced Skin Reaction Assessment Scale), bei der sowohl die Bewertung des jeweiligen Patienten als auch die des Arztes berücksichtigt wird.

#### INZIDENZ DER HAUTREAKTIONEN AUF BESTRAHLUNG

Hautreaktionen sind dosisabhängig. Bei der Bestrahlung von Nichttumorpatienten als sogenannte „Entzündungsbestrahlung“ mit Dosen von 5 -10 Gy sind keine Veränderungen zu erwarten, bei Tumortherapie von 20 - 30 Gy treten nur selten Hautreaktionen auf, bei hoher Dosierung über 50 Gy ist eine Erythembildung häufig.

Barkham [5] berichtet, dass mehr als 80% der radiologischen Abteilungen in Großbritannien Hautreaktionen beobachteten, nach der Literatur werden etwa 80-90% Erytheme und 10-15% feuchte Desquamation angegeben [40].

## Klinische Symptomatik unerwünschter Reaktionen

### Erythemeigenschaften

Simonen et al. [81] beschreiben die Entwicklung eines Erythems in 2 Phasen:

Die ersten Zeichen einer Hautschädigung treten etwa 10-14 Tage nach der ersten Strahlungsfraktion auf. Der zweite Peak tritt nach ca. 20 Tagen im Verlauf der Behandlung auf.

Initial kann eine Radiotherapie dosisabhängig die Melanozytentherapie stimulieren, was der Haut ein dunkleres Erscheinungsbild gibt. Hautanhangsgebilde wie Haare, Talgdrüsen und Schweißdrüsen im Behandlungsfeld werden ebenfalls betroffen, wobei eine Funktionseinschränkung oder ein völliger Ausfall eintreten kann. Dilatierte Mikrogefäße in der Dermis und fortschreitender Verlust des Lumens der Arterien wurde nach einzeitigen, hohen Strahlendosen gesehen.

Durch Stimulation oder Destruktion von Melanozyten als Ergebnis der Exposition der Strahlung kann die neu gebildete Haut hyperpigmentiert sein [21, 71].

Zwei unterschiedliche Inflammationsreaktionen treten offenbar auf: Die erste entsteht wohl durch die direkte Freisetzung von Substanzen, die eine Vasodilatation auslösen (z.B Prostaglandine). Dosen von 1,5 Gy können bereits zu diesem Effekt führen [58].

Die zweite inflammatorische Antwort tritt als Resultat der Freisetzung von Mediatoren durch den Zelltod der Epithelien auf, sie scheint sich im Laufe der Behandlung zu verstärken. Mehrere Studien fanden heraus, dass der Peak der Hautreaktion erwartungsgemäß gegen Ende der Bestrahlung auftritt, gewöhnlich zwischen der 5. und 6. Woche [43, 67, 88]. In der Studie von King et al. [43] bekamen 80% der Patienten mit Brust- oder Kopf-Hals-Bestrahlungen während der letzten Woche der Behandlung eine Hautirritation.

Trott et al. [86] berichteten von einer Überexpression des Tumornekrosefaktors alfa, des IL-1alfa und induzierbarer NO-Synthase nach einzelner Hochdosisbestrahlung bei Mäusehaut, die durch antiinflammatorische Wirkstoffe supprimiert werden konnte und so die folgende feuchte Desquamation verringerte. Schmith et al. [75] maßen den TEWL als Zeichen einer epidermalen Dysfunktion während einer fraktionierten Radiotherapie von 50-60 Gy bei Brustkrebspatienten. Sie fanden einen Anstieg des TEWL ab Tag 11, der einem Erythem vorausging, und ein Maximum des TEWL um Tag 27 sowie eine Normalisierung zum Tag 66. Dies kann bedeuten, dass die Bestrahlung eine funktionelle Störung der Keratinozyten auslöst, die zu einer abnormen extrazellulären Matrix und einer mangelhaften epidermalen Lipidproduktion führt. Die Dysfunktion der Barriere selbst könnte eine Zytokinproduktion triggern, die die Inflammation selbst fördert.

Als objektive Messmethoden für Hautreaktionen nach Bestrahlung hat sich die Reflexions-Spektrophotometrie herausgestellt. Dabei wird die Blutmenge der dermalen Mikrogefäße gemessen. Dadurch werden die vasodilatatorischen Effekte als Ergebnis des epithelialen Zelltodes durch die Bestrahlungen erfasst. Auf diese Weise kann man auch bereits mit bloßem Auge unsichtbare erythematöse Reaktionen bei geringen Strahlungs Dosen [81] messen.

## **Strahlendermatitis**

Bei der Strahlendermatitis ist als Reaktion auf die Strahleneinwirkung zwischen einer Akutreaktion und einer Spätveränderung zu unterscheiden. Die Hautreaktionen während oder kurz nach der Strahlentherapie können von einem milden Erythem über eine trockene Desquamation bis zu konfluierender, feuchter Desquamation mit Blasenbildung reichen, die gravierendste Form ist die Nekrose. Es ist durchaus möglich, dass man eine Kombination von Erythem, trockener und feuchter Desquamation innerhalb eines bestimmten Bereichs beobachten kann. Spätveränderungen können sich erst nach vielen Monaten und Jahren einstellen in Form von Pigmentierung, Hautatrophie, oft verbunden mit Teleangiektasien bis hin zur Nekrose, dem Strahlenulcus. Eine starke Frühreaktion der Haut kann vollständig ohne Spätveränderungen abheilen, ein Spätschaden muss nicht Folge einer starken Frühreaktion sein.

Ein bestrahltes Hautfeld wird ein typisches Erscheinungsbild zeigen: Verringerte oder auch vermehrte Pigmentierung, Induration wegen der Kollagenfibrosen und manchmal Teleangiektasien. Die fibrotischen Veränderungen der Haut neigen nach Verletzungen zu schlechtem, stark verzögertem Heilen.

Bei der normalen Hautomöostase werden die oberflächlichen Zellen ständig abgeschuppt, während aus der Basalzellschicht neue nachwachsen und sie ersetzen. Die Erneuerung der gesamten Epidermis beträgt etwa 4 Wochen. Dies stimmt mit der Zeitdauer überein, die Basalzellen brauchen, um an die Oberfläche zu gelangen. Die Basalzellschicht proliferiert rasch, so dass sie besonders empfindlich gegenüber einer Radiotherapie ist.

Viele Hautreaktionen sind etwa 4 Wochen nach Abschluss der Behandlung geheilt [72]. Kleine Bereiche mit feuchter Desquamation scheinen von der Basalzellschicht her zu heilen, wogegen größere Bereiche aufgebrochener Epidermis durch Einwanderung von der umgebenden gesunden Epidermis ausheilen.

Die während oder nach einer Strahlenbehandlung zu erwartende Hautreaktion hängt von der Einzel- und Gesamtdosis sowie der Gesamtbehandlungszeit ab. Zunehmende Bestrahlungsdosen führen zur Hyperpigmentierung, Epilation und trockenen Epitheliolysen.

Die klinische Ausbildung der akuten Reaktionen hängt im wesentlichen von der Dicke des Stratum corneum ab. So sind die Reaktionen am geringsten an den Fußsohlen und Handinnenflächen, danach folgen Kopfhaut, Nacken, Rücken und Streckseiten der Extremitäten. Brust- und Bauchhaut weisen ebenso wie die Beugeseiten der Extremitäten eine mittlere Empfindlichkeit auf. Am strahlenempfindlichsten sind die vorderen Anteile des Halses, die Ellenbeugen und die Kniekehlen. Dosen über 40 Gy führen zu einer vermehrten Schuppung, dann zu einer progressiven Atrophie, Teleangiektasie und subkutanen Fibrose. Sekundär können Nekrosen bzw. Ulzerationen folgen.

Um die geschädigten Zellen zu ersetzen, versucht die Haut durch erhöhte mitotische Aktivitäten eine Kompensation zu erreichen. Wenn die neuen Zellen sich schneller reproduzieren als die alten abgeschilfert werden, kommt es zur trockenen Desquamation. Eine feuchte Desquamation tritt dann auf, wenn die sich teilenden Zellen in der Basalzellschicht dermaßen geschädigt werden (oft nach einer Hautdosis von ca. 50 Gy), dass das betroffene Gewebe nicht ersetzt wird. Die Haut wird dünn, erodiert, brüchig oder atroph und die Epidermis bricht [36, 41].

Archambeau et al. [1] fanden heraus, dass der Basalzellverlust bei einer Strahlendosis von 20-25 Gy beginnt. Ein Maximum der Basalzellschädigung trat schon bei Patienten auf, die mit 50 Gy behandelt wurden. Das bedeutet, dass Hautreaktionen in der Praxis um die zweite bis dritte Woche einer Strahlentherapie sichtbar werden können, mit einem Peak am Ende der Bestrahlung oder innerhalb einer Woche danach [2, 71].

Die Hautreaktionen können stark jucken, sehr unangenehm und schmerzhaft sein und sind oft dosislimitierend [14], besonders bei ungünstiger Strahlenqualität.

## **EINFLUSSPARAMETER/RISIKOFAKTOREN**

Es gibt Risikofaktoren, die zu einem stärkeren Verlust der Hautintegrität führen können. Dies kann vorher erkannt und eine adäquate Hautpflege geplant werden.

Eine ganze Reihe von Faktoren kann die Schwere, den Beginn und die Dauer der Strahlenreaktionen der Haut beeinflussen. Allgemein werden vor allem feuchte Hautflächen oder solche mit Hautfalten am meisten beeinflusst, beispielsweise unter der weiblichen Brust, Axillen, Kopf und Hals, das Perineum sowie die Leistengegend [23, 27, 32, 64]. Natürlich spielen auch intrinsische Faktoren eine Rolle wie allgemeiner Hautzustand, Ernährungsstatus, Alter, allgemeine Gesundheit, Begleiterkrankungen und ethnische Bedingungen [6, 66, 82]. Auch extrinsische Faktoren wie Dosis, Energie und Bestrahlungsregime beeinflussen die Hautreaktionen.

Selbst innerhalb einer Gruppe von Patienten mit einem identischen Bestrahlungsregime kann eine unterschiedliche Toxizität aufgrund individueller Toleranzunterschiede gesehen werden.

Bekannt ist, dass Hautreaktionen durch Applikation von parfümierten Produkten oder Substanzen mit Metallen (z.B. Cremes mit Zink oder Silber) induziert werden können.

— Bestrahlungstechnik:

Die Hautbelastung ist bei Verwendung konventioneller Röntgenstrahlung und schneller Elektronen hoch. Im Gegensatz dazu führen hochenergetische Photonenstrahlen im allgemeinen durch den Aufbaueffekt zu einer Reduktion der effektiven Hautdosis. Maskenmaterialien, wie sie beispielsweise bei Bestrahlungen im Kopf-Hals-Bereich eingesetzt werden, bewirken über die Erzeugung von Streustrahlung eine Erhöhung der Hautdosis.

— Fraktionierungseffekt:

Eine hyperfraktionierte Therapie mit mehr als einer Bestrahlung pro Tag ist bei gleicher Tagesdosis mit weniger Hautreaktionen verbunden, verglichen mit konventionellen Behandlungen mit einer Fraktion pro Tag. Bei Hypofraktionierungstechniken mit höheren täglichen Einzeldosen und Verkürzung der Gesamtbestrahlungszeit sind stärkere Hautreaktionen zu erwarten, assoziiert mit Spätreaktionen der Mikrogefäße in der Basalschicht.

— Volumeneffekt

Wird ein kleineres Hautareal mit derselben Dosis bestrahlt wie ein größeres Hautareal, weist es meist geringere unerwünschte Reaktionen auf. So führt eine Dosis von 70 Gy bei einer bestrahlten Fläche von 100 Quadratzentimetern mit 50%iger Wahrscheinlichkeit innerhalb der nächsten 5 Jahre zu einer Nekrosenbildung. Bei einer Fläche von 10 Quadratzentimetern muss bei gleicher Dosis nur bei 5% der Patienten mit einer Nekrose gerechnet werden.

— Weitere Einflüsse

Exogene Reize durch mechanische Belastung wie Reiben, Hitze, Kälte und mangelhafte Hygiene können die Hautempfindlichkeit erheblich verändern. Auch Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Autoimmunerkrankungen, Entzündungen anderer Ursachen können die Strahlenreaktionen verstärken.

Einen besonders kritischen Faktor stellt eine Chemotherapie mit Zytostatika dar. Die simultane Applikation von Bestrahlung und Zytostatika als Sensitizer zur Erhöhung der Tumorempfindlichkeit kann auch in Abhängigkeit von der Substanz zu einer Erhöhung der Hautreaktion führen. Bei einer vorgeschalteten Chemotherapie kann die Hautempfindlichkeit erhöht sein, bei einer nachfolgenden Chemotherapie viele Wochen später nach Bestrahlungsabschluss kann ein Erythem im Bestrahlungsbereich erneut auftreten (Bleomycin). Diese Reaktionen werden typischerweise nicht bei einer Hormontherapie beobachtet.

Tabelle der Einflussfaktoren, die zu einer verstärkten Hautreaktion führen können:

- Genetische Prädisposition
- Stoffwechselerkrankungen
- Entzündungen
- Angiopathien
- Autoimmunerkrankungen
- Rauchen
- Alkohol
- Hygiene
- Mechanische Belastungen
- Begleitende Chemotherapie
- Arzneimittel

**Alter** - Der epidermale Umsatz nimmt mit dem Alter ab, was in einer geringeren Heilungstendenz resultiert. Altern führt auch zu einer Atrophie der Dermis.

**Chemikalien** - Deodoranzien, Parfüm, Aftershave auf dem Behandlungsfeld sollten vermieden werden, da sie die Haut austrocknen und Hautreaktionen verstärken können.

**Chemotherapie** - Einige Chemotherapie-Wirkstoffe können Hautreaktionen verstärken.

**Begleitkrankheiten** - Krankheit oder Arzneimitteltherapie wie Diabetes oder Steroide können einen direkten Einfluss auf den Heilungsprozess haben.

**Ethnische Unterschiede** - es gibt keine ausreichenden Hinweise, dass das Risiko für Hautreaktionen in unterschiedlichen ethnischen Gruppen höher wäre. Ethnische Unterschiede können oft in Zusammenhang gebracht werden mit genetischer Disposition und früherer Exposition auf UV-Licht.

**Infektion** - jede bakterielle und/oder Pilzinfektion kann die Basalzellschicht schädigen und die Heilung verzögern.

**Genetisch bedingte Radiosensibilität** - Einige genetische Defekte wie Ataxia-Teleangiectasia können die Sensibilität gegenüber der Radiotherapie erhöhen.

**Mechanische Irritantien** - Friktionen durch Rasieren oder verursacht durch enge Kleidung können die Hautreaktionen verstärken und die Heilung verzögern.

**Ernährungsstatus** - Eine ausgewogene Ernährung ist für die Heilung geschädigten Gewebes unerlässlich. Auch sozioökonomische Faktoren können Einfluss auf die ausgewogene Ernährung haben.

**Adipositas** - Stark adipöse Patienten haben wegen geringer Vaskularität zusammen mit zusätzlichen Hautfalten, Friktion, Feuchtigkeit und Wärme ein hohes Risiko schlechter Heilung. Der Anstieg in feucht-warmen Hautfalten kann auch zu einem größeren Risiko für Mykosen werden.

**Frühere bestrahlte Areale** - Diese Areale haben ein höheres Risiko für akute Hautreaktionen

**Rauchen** - Nicotin kann die Reaktion des Körpers auf Infektionen und Heilung reduzieren. Bedingt durch die ausgelösten Gefäßspasmen wird die Blutversorgung und damit der Sauerstofftransport gemindert, die Wundheilung verzögert.

**Totale Bestrahlungsdosis** - Höhere Dosen führen zu einem größeren Risiko für Hautreaktionen.

**Gewicht und Größe der Mammae** - Porock et al. [67] stellten fest, dass schwerere Patientinnen mit größeren Mammae vermehrt zur Entwicklung von Hautschäden neigen, auch ist wegen der reduzierten Durchblutung im Fettgewebe ihre Heilungstendenz verringert. Durch Gewebeüberlagerung neigen Axillen und Submammärregion durch Ausbildung einer „feuchten Kammer“ häufiger zu Friktionen und feuchten Reaktionen.

## E - Management der Hautreaktionen

### PRÄVENTION / STUDIENLAGE

Die Empfehlung des Einpuderns entstand Anfang der 1920er Jahre zur Zeit der konventionellen Bestrahlung ohne Kenntnisse von Cortison und Antibiotika. Als Prävention wurde empfohlen, die Haut mit Mineralpudern (z.B. Talkumpuder) oder Stärke trocken zu halten. Allerdings kann die auch heute noch gelegentlich geübte Puderung die Barrierefunktion nicht verbessern. Mit Sicherheit wird die Haut nach und nach rissiger, verbunden mit Fissuren. Durch Flüssigkeitsaufnahme tendieren die Puder zur Klümpchenbildung und könnten damit Mykosen begünstigen.

Das Waschen der Bestrahlungsregion war in früheren Jahren nicht nur verpönt, sondern sogar tabu. Inzwischen belegen viele Studien, dass vorsichtiges Waschen der Haut während einer Bestrahlungsbehandlung keine negativen Ergebnisse bringt. Nach wie vor gibt es aber nicht wenige radiologische Abteilungen, die ihren Patienten das Waschen während einer Therapie verbieten [36, 46].

Nach heutiger Kenntnis und Erfahrung ist durch vorsichtiges Waschen und Eincremen zusammen mit hautschonenden Bestrahlungstechniken das Dermatitisrisiko deutlich gesunken. Der pH-Wert der Haut wird durch moderates Waschen stabil gehalten. Nicht zu unterschätzen ist der psychologische Faktor für den Patienten, der durch eine gewohnte Hautpflege nicht das Gefühl bekommt, unangenehm zu riechen. Sollten Patienten der Aufforderung nach kurzem, vorsichtigem Waschen/Duschen nicht nachkommen, wäre ein kurzzeitiges Waschverbot zu erwägen [97]. Durch eine zu lange dauernde Wasserexposition kann es zum Quellen der Haut und dadurch zu einer gesteigerten Proliferationsaktivität kommen, die eine verstärkte Hautreaktion bedingt.

In der National Guideline Clearinghouse [8, 61] wird empfohlen, vorsichtig mit lauwarmem Wasser oder mit einer milden Seife und Wasser zu waschen. Dabei die Haut nicht abreiben, auch das

Duschen sollte mit lauwarmem Wasser durchgeführt werden. Eine milde Seife ist pH-bilanziert, nicht parfümiert, ohne Lanolin. Insgesamt soll die persönliche Hygiene aufrechterhalten werden. Patienten mit Kopfbestrahlungen sollten ein mildes Shampoo bei etwa einmaliger Kopfwäsche pro Woche verwenden.

In einer Studie von Schratte-Sehn [77] wurde drei mal Duschen pro Woche erlaubt, was von den Patienten gut akzeptiert wurde. Dies verhindert eine chemische Irritation durch Schwitzen oder mechanische Hautreizungen durch Puder. Die Autoren bestätigen, dass Pudern die Haut austrocknet und Fissuren auftreten, so dass Superinfektionen potenziell möglich sind. Ist die Basalzellschicht zerstört, können inkomplette Heilungsprozesse funktionelle Störungen, Narben oder Atrophien hinterlassen.

Die feuchte Hautpflege hilft, die normale Permeabilität der Haut aufrechtzuerhalten und dadurch Austauschprozesse zu fördern. Eine Feuchtbehandlung lässt die bestrahlte Haut geschmeidig bleiben, der Juckreiz wird minimiert und die Patienten kratzen nicht. Feuchtpackungen mit Ringerlactat nehmen Hitze auf, die Patienten nehmen einen kühlenden Effekt durch die Applikation wahr.

Mit Weizen- und Reisstärkepuder, die einen 5-10fach höheren Wasseranteil aufweisen als Mineralpuder [96], ist nur ein vorübergehender Kühleffekt zu erzielen. Allen Pudern ist zudem gemein, dass sie Kleider und Gegenstände wie Stühle oder Bettwäsche verschmutzen. Seit das feuchte Hautprogramm läuft, so die Studienaussage von Schratte-Sehn [77], waschen sich die Patienten nicht mehr heimlich, so dass die Markierungen nicht verloren gehen. Die Feldmarkierungen auf der Haut der Patienten sollten mit geeigneten Farbstiften erfolgen und sich durch Waschen mit Wasser nicht entfernen lassen!

Die Studien von Campbell [14], Roy et al. [74], Westbury et al. [88] konnten zeigen, dass Waschen nicht nachteilig war und auch die Verwendung von Seife günstigere Bedingungen ergab.

Campbell et al. [14] fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patienten, die sich nur mit Wasser wuschen und Patienten, die auch Seife verwendeten. Sie zeigten darüber hinaus, dass die Hautreaktionen schwerer verliefen, wenn die Patienten sich nicht waschen durften.

Westbury et al. [88] wiederum untersuchten Bestrahlungspatienten mit Hirntumoren und fanden heraus, dass die Gruppe, die sich 6 Wochen während der Behandlung nicht die Haare waschen durfte, marginal schwerere Symptome aufwies.

Roy et al. [74] beschrieben, dass sich die Symptome in der Gruppe, die sich waschen durfte, verbesserten und dass diese Gruppe weniger häufig dazu tendierte eine feuchte Desquamation zu entwickeln.

Alle diese Studien legen klar die Schwierigkeiten dar, die Patientencompliance hochzuhalten. Sie zeigen, dass die persönliche Erfahrung und Überzeugungen der Patienten einen signifikanten Einfluss auf das Waschverhalten während einer Radiotherapie ausmachen. Die Befunde belegen die Bedeutung der im persönlichen Gespräch gegebenen Patienteninformation, die mit schriftlichem Material unterstützt werden kann.

Weitere Studien müssen zeigen, ob die Feuchtpflege der Haut durch Aufrechterhalten der Flüssigkeitsbalance, Reduzieren der akuten Inflammation und Minimieren der Sekundärinfektionen die Resultate verbessern kann [59].

Bei Bestrahlungen im Beckenbereich – Leisten – Penis/Hoden – Vulva – Anus kann starker Juckreiz auftreten. Zur Behandlung bieten sich Bäder mit Hafer-, Mais- oder Sojamehl an, eventuell zusätzlich Applikation von Lokalanästhetika wie Polidocanol, in hartnäckigen Fällen auch Cortisonpräparate mit geringen Nebenwirkungen wie Prednicarbat.

## THERAPIE / STUDIENLAGE

### **Getestete Anwendungen**

Die Xerosis cutis ist ein Leitsymptom der Radiodermatitis und bedarf der Behandlung. Bei der Hautreinigung ist auf Seifen zu verzichten, da diese den pH-Wert ins Basische verschieben können.

Beim Vergleich einer Hautreinigung und -pflege während Brustkrebsbestrahlung war die Waschung der Trockenbehandlung ebenfalls überlegen. Besonders die feuchte Desquamation war seltener zu beobachten, wenn Waschungen erlaubt wurden. In einer Vergleichsuntersuchung zur Hautreinigung und -pflege während einer Strahlentherapie wurde eine milde Aloe-vera-haltige Seife gegenüber zusätzlicher Hautpflege mit einem Moisturizer untersucht. Bei kumulativen Dosen >27 Gy war die Kombination der alleinigen Seifenanwendung überlegen.

Die Verwendung eines Moisturizer-Konzepts unter Einbeziehung dexpanthenolhaltiger Zubereitungen bei mehr als 1000 Bestrahlungspatienten in einer weiteren Studie verbesserte die Strahlentoleranz sowie die Akzeptanz unter Patienten im Vergleich zur häufig geübten Pudern. Auch allergische Reaktionen, Superinfektionen, Epidermiolysen und die Xerosis cutis wurden hierdurch reduziert bzw. verhindert. Hingegen wurde bei kleinflächiger Anwendung von Dexpanthenolsalbe allein in einer randomisierten Studie bei 86 Patienten mit Larynx- und Brustkrebs unter Strahlentherapie kein

signifikanter Vorteil des Verums auf die Ausprägung der Strahlendermatitis nach EORT/RTOG-Score sowie auf Schmerz und Juckreiz beobachtet [73].

Aber auch negative Befunde werden berichtet zu Cremes mit Dexpanthenol [50], Aloe vera [90], Kamille oder Mandelöl [52]) und topische Vitamin-C-Lösungen [39] wegen allergischer Reaktionen, obwohl die Zufriedenheit der Patienten mit einer solchen Behandlung höher war als ohne Behandlung. Dagegen haben einzelne Befunde mit Sucralfat [51] und Hyaluronsäure [47] positive Resultate gezeigt, die weiter untermauert werden müssen [56].

Bei einer erosiven Strahlendermatitis empfehlen Panizzon et al. [64] Feuchtschläge mit Schwarztee oder Eosinlösung 1-2%ig, kurzzeitig auch Hydrocortison-Schaum. Eosin bewirkt nicht nur eine rasche Erleichterung, sondern führt zu einer Trockenlegung und verhindert eine Superinfektion.

Begrenzte Hinweise gibt es auch zur Anwendung von Calendulasalbe bei Mammakarzinompatientinnen [65].

Viele weitere Studien ergaben keine Rechtfertigung zur Annahme oder Ablehnung topischer Agenzien wie Kortikosteroide, Sucralfatcreme, Ascorbinsäure, Aloe vera, Kamillencreme, Mandelölsalbe, ebenso für orale (Enzyme, Sucralfat) sowie intravenöse Wirkstoffe (z.B. Amifostin) für die Prävention akuter Hautreaktionen [62].

Die kanadische Supportive Care Guidelines Group empfiehlt die frühzeitige Anwendung einer unparfümierten, lanolinfreien hydrophilen Creme, die die Feuchtigkeit der Haut aufrecht erhält.

Zur Behandlung von Hautirritation und Juckreiz wird eine 1%ige Hydrocortisoncreme zur Verringerung des Inflammationsprozesses empfohlen.

Die Berichte zur Anwendung von Kortikosteroiden sind allerdings kontrovers. So fanden Potera et al. [69] keinen Effekt mit Hydrocortison, Boström et al. [10] dagegen konnten positive Befunde mit Mometason mitteilen. In einer randomisierten Doppelblindstudie an 49 Patienten wurde Mometasonfumarat versus Cremegundlage bei Brustkrebspatientinnen geprüft. Hierbei zeigte das Steroid eine signifikante stärkere Wirkung als die Cremegrundlage allein [10].

Die Anwendung von topischen Kortikosteroiden wird wegen Nebenwirkungen wie Superinfektionen, Hautatrophie trotzdem nicht generell empfohlen [78]. Kortikoide können auch die lokale Lipidsynthese hemmen und so die Barrierefunktion stören [42].

Lavery [46] beispielsweise spricht Steroidcremes bei der Reduktion der feuchten Desquamation keinen Effekt zu.

Simonen [81]) wiederum fand, dass topische Steroide die erythematösen Reaktionen unterdrückten. Im direkten Vergleich mit Hydrocortisoncreme 1% schien Indomethacin 1% keinen Effekt zu haben [76]. Hautnebenwirkungen wie Hautverdünnung scheinen bei kurzer Anwendung nicht aufzutreten.

Weitere Studien sind in der folgenden Tabelle synoptisch zusammengestellt:

<b>Randomisierte Studien zur Prophylaxe und Therapie strahleninduzierter Hautreaktionen</b>						
<b>Autoren</b>	<b>Jahr</b>	<b>Getestete Substanz</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>Tumorart</b>	<b>Zahl der Patienten</b>	<b>Resultate</b>
Potera et al. [69]	1982	Hydrocortison Creme	Placebo	Kopf und Hals, Brust, Abdomen	19 linke/rechte Seite des Behandlungsareals	Keine Unterschiede
Maiche et al. [52]	1991	Kamillencreme	Mandelöl	Brustkrebs	48 über/unterhalb der Narbe	Trend für Kamillencreme
Halperin et al. [39]	1993	Topische Vitamin-C-Lösung	Placebo	Gehirntumor	65 rechte/linke Kopfseite	Keine Unterschiede
Maiche et al.[51]	1994	Sucralfatcreme	Placebo	Brustkrebs	44 oberhalb/unterhalb der Narbe	Hautreaktion später, kürzer, weniger schwer
Williams et al. [90]	1996	Aloe vera Gel	Placebo	Brustkrebs	97:97	Keine Unterschiede
Lokkevik et al. [50]	1996	Bepanthen Creme	Keine	Larynx und Brustkrebs	79 links/rechts Larynxpatienten	Keine Unterschiede

					(16); Brust (63): obere/untere Hälfte	
Liguori et al. [47]	1997	Hyaluronsäurecreme	Placebo	Kopf und Hals-, Brust-, Beckentumore	70:64	Reduzierte Inzidenz einer hochgradigen Epithelitis
Fisher et al. [35]	2000	Biafine Emulsion	Beste supportive Pflege	Brustkrebs	83-89	Keine Unterschiede
Fenig et al. [33]	2001	Biafine vs. Lipiderm	Keine	Brustkrebs	25:24:25	Keine Unterschiede
Boström et al. [10]	2001	Mometasonfuroat Creme	Placebo	Brustkrebs	24:25	Hautreaktion weniger schwer
Gujral et al. [38]	2001	Wobemugos 2 Tbl./Tag	Keine	T3/4 Kopf und Halskrebs	50:50	Hautreaktionen später, kürzer, weniger schwer
Schreck et al. [78]	2002	Linola/Bepanthen Creme	Azulon Puder	Kopf und Halskrebs	12 rechte/linke Halsseite	Keine Unterschiede

#### THERAPIE HAUTREAKTIONEN TROCKENE DESQUAMATION

Hautpflege während der Behandlung und bis 3 Wochen nach Behandlungsende unter Zugrundelegung des RTOG-Schemas:

- RTOG 0 (keine sichtbaren Veränderungen)

Hautpflege mit einer unparfümierten Feuchtigkeitscreme, um eine weiche, saubere, geruchsfreie und intakte Haut zu erhalten.

- RTOG 1 (schwaches oder stumpfes Erythem)

Hautpflege mit einer unparfümierten Feuchtigkeitscreme, um eine weiche, saubere, geruchsfreie und intakte Haut zu erhalten.

- RTOG 2a (helleres, deutlicheres Erythem mit/ohne trockener Desquamation)

Hautpflege mit einer unparfümierten Feuchtigkeitscreme, um eine weiche, saubere, geruchsfreie und intakte Haut zu erhalten.

Wechsel eines Produktes könnte notwendig werden.

Topische Wirkstoffe könnten notwendig werden, um Juckreiz zu reduzieren. Hydrocortison 1% sollte nicht länger als 1 Woche verwendet werden.

Falls die Haut gebrochen ist und Zeichen einer Infektion bestehen: keine Kortisoncreme verwenden, weil die Heilung verzögert und eine Infektion maskiert wird.

- RTOG 2b (uneinheitliche feuchte Desquamation, mäßiges Ödem)

Die Integrität der Haut ist bedroht:

Hautpflege wie beschrieben; Produkte, die vertragen werden, können weiter auf nicht-feuchten Arealen verwendet werden.

Prinzipien der feuchten Wundheilung sollten eingehalten werden. Schmerzen sind reduziert, wenn die Nervenendigungen feucht sind. Dies kann erreicht werden durch Auflagen wie Hydrogele, Hydrokolloidgele.

Behandlungsareale sollten *während der Behandlung* nicht mit Auflagen bedeckt sein, da die Bestrahlungsdosis verändert werden kann. Selbstklebende Auflagen oder Pflaster zur Fixierung von Auflagen vermeiden, da epidermale Verletzungen nicht ausgeschlossen werden können. Besser sind Netzverbände.

#### THERAPIE HAUTREAKTIONEN FEUCHTE DESQUAMATION

- RTOG 3 (zusammenfließende feuchte Desquamation)

Hautpflege wie beschrieben fortführen.

Schmerzhafte feuchte Areale werden mit nichtklebenden Auflagen abgedeckt und auf Infektionen beobachtet (v.a. in den Hautfalten).

Falls Zeichen einer Infektion auftreten, z.B. gelb/grünes Exsudat (Verdacht auf Pyocyaneus-Infektion), übel-riechendes Exsudat, können antimikrobielle Auflagen wie Silber- oder Iodaufgaben verwendet werden. Diese Auflagen müssen auf jeden Fall vor einer Bestrahlung wegen der durch das Metall ausgelösten Streustrahlung entfernt werden.

Zu berücksichtigen ist, dass die Patienten immunkomprimiert sind und nicht unbedingt die klassischen Zeichen einer Infektion mit Temperaturerhöhung und Blutbildveränderungen zeigen.

#### *Feuchte Epitheliolysen*

Feuchte Epitheliolysen entstehen durch Austritt von Serum an die Hautoberfläche. Oft kommt es zur Superinfektion, die sich komplizierend auf den Heilungsverlauf auswirkt und durch geeignete Antisepsis vermieden werden muss. In der Regel kommt es dann zur Restitution innerhalb von 14 Tagen. Tritt eine feuchte Epitheliolyse gegen Ende einer Bestrahlungsserie auf, so sollte die Bestrahlung aus forensischen Gründen bis zur Besserung für einige Tage bei entsprechender Therapie unterbrochen werden.

Konsens besteht, dass Verschmutzungen und Superinfektionen verhindert werden müssen. Krusten werden vorsichtig eingeweicht und abgelöst. Meist werden hier nicht-steroidhaltige Cremes oder Lotionen bevorzugt. Farbstoffe können die freiliegende Basalschicht schädigen.

#### *Akute Ulzerationen*

Ursache ist das Vorliegen eines Gewebsdefektes über die Basalmembran des Stratum basale hinaus. Die gesamte Subkutis einschließlich tieferer Strukturen kann betroffen sein. Die Behandlung ist in solchen Fällen nur auf die Vermeidung von Superinfektionen ausgerichtet und folgt den Prinzipien der chirurgischen Wundversorgung.

#### *Späte Hautreaktionen bzw. konsekutiven Spätwirkungen*

Spätnebenwirkungen Grad I und II (leichte Atrophie oder Fibrose) verursachen den Patienten meist keine wesentlichen Beschwerden. Die Rarefizierung der Kopfhare, die Ausbildung von Teleangiektasien oder die Persistenz von Ödemen können jedoch kosmetisch störend sein. Die Behandlung erfolgt hier symptomatisch. Eine sechsmonatige Behandlung von Patienten mit strahleninduzierter Fibrose durch Anwendung einer Kombination von Pentoxifyllin und Vitamin E ergab eine signifikante Reduktion der Hautreaktion [24, 34].

## MANAGEMENT AKUTER HAUTREAKTIONEN

Auch heute wird eine Prophylaxe zur Minderung von Hautreaktionen ab dem Tag des Bestrahlungsbegins oder erst als Behandlung bei Auftreten eines Erythems unterschiedlich durchgeführt.

Möglicherweise sind einfache Emollients in Feuchtigkeitscremes ebenso effektiv wie jene mit Wirkstoffen. Um diese Fragen zu klären, bedarf es allerdings noch eingehender Untersuchungen. Zwei Substanzen, Sucralfat und Hyaluronsäure, haben in neuerer Zeit besonderes Interesse hervorgerufen. Sucralfat, hauptsächlich als Magenmittel bekannt, ist ein Aluminiumsalz, das durch Bindung mit Proteinen eine Barriere bildet und damit eine Schädigung der Magenschleimhaut vermindern kann [25]. Es scheint bei der Haut durch Erhöhung der Prostaglandinausschüttung und des epidermalen Wachstumsfaktors das Zellwachstum zu stimulieren, verbunden mit einer Erhöhung der epithelialen Durchblutung und antiinflammatorischen Wirkungen [51]. Eine Reihe von Studien legt nahe, dass Sucralfat eine Strahlenmukositis im Darm reduzieren kann. Die topische Anwendung von Sucralfat auf der Haut bei Patienten mit Brustbestrahlungen [51] ergab, dass die Erythembildung signifikant geringer war bei schnellerer Abheilung. Keinen signifikanten Effekt fand dagegen Delaney [25] bei der Anwendung von Sucralfatcreme bei der feuchten Desquamation, allerdings kann die geringe Zahl von Patienten zur fehlenden Signifikanz beigetragen haben. Beide Studien waren nicht randomisiert und untersuchten zudem auch nicht die Befindlichkeit der Patienten. Ebenso wurden weder eine Placebocreme noch der Verzicht einer Cremebehandlung untersucht. Auch Wells et al. [87] fanden keinen Hinweis auf eine präventive Wirksamkeit für strahleninduzierte Hautreaktionen.

Liguori et al. [47] untersuchten die Einwirkung von Hyaluronsäure auf Hautreaktionen. Hyaluronsäure liegt als Polymer (Proteoglykan) in der Grundsubstanz der Haut vor und wird nach topischer Applikation rasch resorbiert [11]. Sie spielt eine Schlüsselrolle beim Heilungsprozess durch Stimulation von Fibrin und Granulozyten, sie induziert die Proliferation von Fibroblasten [56] und die Makrozytenaktivität. Liguori randomisierte 134 Patienten mit Brust-, Kopf-, Hals- und Beckentumoren

und wandte gleich zu Beginn der Therapie eine Hyaluronsäurecreme gegen Placebo an [47]. Die Placebogruppe zeigte mehr schwere Erytheme, mehr feuchte Reaktionen und langsamere Heilung als die Hyaluronsäuregruppe. Statistisch signifikante Unterschiede wurden besonders zwischen der 3. und 8. Woche der Behandlung gefunden. Dies könnte darauf hindeuten, dass Hyaluronsäure das Auftreten von Hautreaktionen vermindert bzw. den Heilungsprozess von Hauterscheinungen beschleunigt. Allerdings wurde auch hier nicht die persönliche Einschätzung der Patienten erfragt.

#### *Studien zur Therapie von Exsudationen*

Das Risiko des Auftretens einer feuchten Desquamation nimmt mit höheren Strahlendosen zu. Patienten mit begleitender Chemotherapie bekommen ebenfalls mit höherer Wahrscheinlichkeit eine feuchte Desquamation [63].

Fisher et al. [35]) und Porock & Kristjanson [66] haben gefunden, dass zwischen 2 und 10% der Bestrahlungspatienten eine feuchte Desquamation bekommen.

Nach wie vor ist die Vorgehensweise bei diesem Stadium der Hautinflammation umstritten [26].

Thomas [84] zeigte, dass ca. 60% der befragten Strahlentherapeuten bevorzugte, die Haut auszutrocknen. Viele favorisieren die Exposition der Haut an die Luft oder die Verwendung von Haarföns zum Trocknen der Haut. Die Applikation von antiseptischen Wirkstoffen zur Austrocknung der Haut ist weiterhin üblich, insbesondere die Verwendung von PVP-Iod und Gentianaaviolett [53].

Lavery [46]) berichtet, dass (vor 10 Jahren) noch 63% der Radiotherapeuten Gentianaaviolett verwenden, obwohl es karzinogene Eigenschaften aufweist. Andere favorisieren die Anwendung von Kombinationen von Steroiden und Antibiotika oder Flammazinecreme [3, 13]. Gerade Metallionen enthaltende Substanzen wie Flammazine sind indes nicht geeignet, da es zur vermehrten Streuung von Strahlung kommen kann [84].

Einfache konventionelle Gaze/Tupfer werden wegen der Verletzungen beim Wechsel der Auflagen [36] und der damit verbundenen Schmerzen nicht mehr empfohlen.

Moderne Auflagen dagegen wie Hydrokolloide, Hydrogele, Alginat haben sich bei feuchten Wunden sehr bewährt und gelten als ideale Wundbehandlung [55]. Bei Verbrennungen ist ihre Anwendung gut untersucht und hat sich bewährt [3]. Besonders die Ergebnisse bei Verbrennungen ersten Grades mit geschädigter Epidermis sind für Radiologen interessant [3, 46]. Die Auflagen müssen gerade für schwer zugängliche Bereiche gut formbar sein, sie müssen in der Lage sein, unterschiedliche Mengen an Exsudat aufzunehmen, ohne die Haut zu mazerieren. Die Entfernung darf die Granulation nicht stören.

Dies trifft speziell auf Hydrogele zu, die leicht zu applizieren, formbar und rehydrierbar sind und kühlende Eigenschaften aufweisen [89].

Nach Shell et al. [79] reduzieren wasserdampfdurchlässige Adhäsions-Auflagen wie Tegaderm® die Heilungszeit und lassen sich mithilfe von Babyöl leicht entfernen.

Zusammenfassend kann man die Empfehlungen der Leitlinie Radioonkologie-supportive Maßnahmen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [4] zitieren. Diese Leitlinie stellt fest, dass die Pflege mittels Waschen dem Waschverbot mit Evidenzlevel II überlegen ist. Es werden auf Evidenzlevel II Vorteile für wirkstoffhaltige Cremes mit Kortikoiden, Sucralfat und Hyaluronsäure gesehen. Bei feuchten Epitheliolysen zeigte sich mit Evidenzlevel II die Versorgung mit Hydrokolloidverbänden der Anwendung von Gentianaaviolett überlegen.

Die Vielzahl an Präparaten und ihr teils kontrovers angesehener Therapieeffekt bei der Anwendung der unterschiedlichen Hautreaktionen ergibt auch große Variationen der Pflegekonzepte. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit vor Ort von Pharmazeuten und Radioonkologen zum Wohle des Patienten erscheint empfehlenswert.

## **F - Praxisempfehlungen**

### **Praktische Vorgehensweise im Krankenhaus**

Jeder Strahlentherapiepatient erhält von seinem behandelnden Radioonkologen bei der Stellung der Indikation eine genaue Information über die Therapieabsichten, Art und Dauer der Behandlung, Verhaltenweisen während und nach der Bestrahlungszeit sowie auch über mögliche Nebenwirkungen, damit der Patient sein Einverständnis zur Behandlung geben kann. Trotz mündlicher Information ist eine schriftliche Empfehlung für den Patienten zum persönlichen Verhalten und zur Hautpflege sinnvoll. Sie basiert auf der gemeinsamen Absprache von Krankenhauspharmazeut und Radioonkologen.

Sollte es zu atypischen Hautreaktionen bei ambulanten oder stationären Patienten kommen, wird gezielt der Krankenhauspharmazeut hinzugezogen und mit den besonderen Bedingungen des

Patienten vertraut gemacht. Eine standardisierte Checkliste erleichtert die Dokumentation der Behandlungserfolge.

Unabhängig von der Behandlungsregion sollten alle Patienten über die jeweils optimale Pflege ihrer Haut sowohl der Strahleneintrittsstelle als auch der Austrittsstelle beraten werden [9, 15, 36, 54, 68].

In der Prophylaxe haben sich vor allem Präparate vom O/W-Typ bewährt. Gute Erfolge wurden beispielsweise mit der hauseigenen „Curaderm Hautlotion für die Radiologie“ erzielt:

*Die Rezeptur lautet (siehe auch Herstellungsvorschriften aus Krankenhausapotheken, DAV, Stuttgart, 2005) :*

*Softisan 601, Cetylpalmitat, Cetylstearylalkohol, Abil, Cetearyloctanoat, Glycerol, Sorbit, Acidum citricum, NaOH, Urea pura, Aqua purificata.*

Die beginnende oder bereits bestehende Exsudation lässt sich zurückdrängen mithilfe von Umschlägen mit Schwarztee, einem Gerbstoffpräparat wie Tannolact Creme oder „Tormentill-Gel“ bzw. „Tannin-Gel“ aus der Eigenherstellung.

*Rezeptur Tormentill-Gel:*

*Extractum Tormentillae, Dexpanthenol, Propylenglycol, Tylopur C300p, Aqua purificata.*

*Rezeptur Tannin Gel:*

*Tannin, Propylenglycol, Carboxymethylcellulose 600, Aqua purificata.*

Ansprechen kann man die Situation des Pruritus und wie ihm vorgebeugt werden kann bzw. welche Möglichkeiten es zur Behandlung des Pruritus gibt, beispielsweise Bäder mit Hafer-, Mais- oder Sojamehl, die Applikation von Lokalanästhetika wie Polidocanol, in hartnäckigen Fällen auch Kortisonpräparate wie Prednicarbat, dessen Hautnebenwirkungen aufgrund der Sollbruchstelle im Molekül mit am geringsten sind.

Eine Xerosis cutis gilt ja als Leitsymptom der Radiodermatitis [92]. Hier kommen dann als halb feste Pflegepräparate nicht mehr O/W-, sondern W/O-Präparate in Betracht, da die Hautsituation jetzt eine stärkere Schädigung widerspiegelt im Sinne eines noch schlechteren Zusammenhalts der Epidermiszellen und dadurch noch stärkeren Verlusts von Wasser. Es muss also versucht werden, eine stärkere Hydratation zu erreichen. Dies gelingt vor allem mit dem W/O-Typ bzw. Lipidpräparaten, die in der Lage sind, einen weiteren Wasserverlust zu verhindern (siehe Rezeptur des CutaProtect Balsams). Auf diese Weise wird die Haut vor noch größeren Schäden wie komplettes Aufbrechen mit Ulcusbildung geschützt. Infrage kommen immer auch Hydrokolloid- oder Hydrogelverände bzw. bei sehr starker Exsudation auch Calciumalginatverbände, die einerseits die gereizte Haut vor äußeren Einflüssen schützen, andererseits aber auch einen Sauerstoff- und Wasserdampfaustausch gewährleisten können.

Austrocknende Präparate wie Gentianaviolett gelten als obsolet und sollten nicht mehr angewendet werden. Allenfalls könnte man eine wässrige Eosinlösung in besonderen Fällen (ähnlich wie ein Gerbstoffpräparat) zum Zurückdrängen der Exsudation einsetzen.

Patienten werden also auf die kutanen Wirkungen der Strahlentherapie wie Hauttrockenheit, reduzierte Hautelastizität, erhöhte Hautempfindlichkeit etc. hingewiesen. Dadurch wird den Patienten Angst vor dem weiteren Therapieverlauf bzw. den -Therapiefolgen genommen bzw. reduziert. Ein promptes Eingreifen ist möglich.

## **Hautpflege Basisempfehlungen [83]**

Bei täglichem Waschen/Baden/Duschen:

- verwenden von lauwarmem Wasser, mit unparfümierten Syndets
- keinesfalls parfümierte Produkte anwenden
- keinen Waschlappen verwenden
- mit einem weichen Handtuch die Areale trocken tupfen (Reiben vermeiden)

Verwendung anderer Hautpflegeprodukte

- kein Parfüm, Aftershave, Make-up oder Deodorant auf das Bestrahlungsfeld bringen
- Nur die vom Behandlungsteam empfohlenen Produkte verwenden

Haarschneiden

- Elektrorasierer anstelle Nassrasur verwenden
- In den Achselhöhlen nicht rasieren
- Keine Haarepilierungsmittel innerhalb des Behandlungsareals verwenden

Schwimmbecken

- Vorsicht walten lassen: chloriertes Wasser kann die Haut reizen und austrocknen
- Vorsicht bei Duschen, die keine Temperaturkontrolle erlauben bzw. eine Kontrolle des Wasserstrahles

Boot-Vickers [9] erlaubt durchaus Patienten während einer Radiotherapie zu Schwimmen, wenn die Haut ausgiebig abgespült und anschließend eine Feuchtigkeitscreme appliziert wird.

#### Baden im Meer

- Zurückhaltung, so lange noch eine sichtbare Hautreaktion nach Bestrahlungsabschluss besteht. Um eine Hautreizung durch das Salzwasser zu vermeiden, empfiehlt sich, den kritischen Bereich direkt vorher mit einer Fettsalbe zu pflegen.

### Generelle Empfehlungen

- direkte Hitze- oder Kälteeinwirkung auf das Bestrahlungsfeld vermeiden
- Kratzen, Rubbeln oder Massieren der Haut vermeiden
- Bequeme Baumwoll- oder Seidenkleidung hilft Reibung zu vermeiden
- Kleidung mit milden Tensiden waschen, um Hautirritationen durch Rückstände zu vermeiden
- Kein Heftpflaster im Bestrahlungsareal während der Behandlung oder solange eine Reaktion besteht
- Durch Verwendung von Sonnenblockern mit mindestens SF15 ein Jahr lang nach der Behandlung starke Sonneneinwirkung vermeiden, das Bestrahlungsareal bedecken
- Nach einer Mastektomie: keine Prothese während einer Bestrahlung tragen, ständig erst ca. 6-8 Wochen nach Abklingen aller Hautreaktionen. Sollte durch eine permanente Prothese Feuchtigkeit und/oder Reibung auftreten, Wechsel gegen eine weiche Prothese erforderlich.

Schmerzen, Juckreiz oder Infektionen können die Hautprobleme noch zusätzlich verstärken. Daher ist ein ausreichendes Schmerzmanagement, z.B. mit nichtsteroidalen Antiphlogistika notwendig. Der Juckreiz kann mit systemisch wirksamen Antihistaminika erfolgreich bekämpft werden. Hafermehl in Wasser bildet eine hydrophile Matrix und hat kühlende Eigenschaften und antipruriginöse Effekte. Infektionen erfordern topisch applizierbare Antiseptika.

### Schnittstelle zur öffentlichen Apotheke und zum weiterbehandelnden Arzt

Eine gute Kooperation der Klinik und des Haus- oder Facharztes für die individuelle Hautpflege ist erforderlich. Wichtig ist die Kommunikation der besten Behandlungsstrategie für die individuelle Hautpflege. Alle Beteiligten sollten vor, während und nach einer Behandlung optimal zusammenarbeiten [17].

Tabelle: Die beteiligten Berufsgruppen für Patienten mit einer Strahlentherapie

Beteiligte	Prä-Radiotherapie	Während Radiotherapie	Post-Radiotherapie
<b>Krankenhaus-Betreuung</b>			
Ärztlicher Dienst	+	+	+
Radiologen	+	+	
Krankenpflegepersonal	+	+	+
Klinische Pharmazeuten	+	+	+
<b>Ambulante Betreuung</b>			
Niedergelassener Arzt	+	+	+
Pflegekraft	+	+	+
Öffentliche Apotheke	+	+	+
<b>Weitere Spezialisten</b>			
Dermatologen	+		+
Diätassistentin	+	+	+

Bei starken Hautreaktionen wird die Betreuung auch nach dem Behandlungsabschluss durch den Klinikpharmazeuten und Radioonkologen solange erfolgen, bis sich eine gute Rückbildung erkennen lässt. Bei der Weiterbetreuung der Bestrahlungspatienten durch den niedergelassenen Arzt soll dieser eine genaue Information über die verwendeten und weiter empfohlenen Pflegepräparate erhalten, um die Therapie fortsetzen zu können.

Nach Entlassung wird der Strahlenpatient meist von niedergelassenen Ärzten weiter betreut. Diese werden unter Umständen auch zu der durch die Bestrahlungen induzierten Hauteffloreszenzen befragt werden. Dadurch, dass der Patient weiß, wie er sich im Alltag optimal verhält, um eine weitere Verschlechterung des betreffenden Hautareals zu vermeiden, ist er in der Lage, die Bestreibungen des begleitenden Arztes komplementär bestmöglich zu ergänzen. Ebenso wird er in der Apotheke durch gezieltes Verlangen bestimmter vom Krankenhausapotheker empfohlener Pflegepräparate die optimale Grundlage für seine Hautpflege bekommen. Die dem Patienten ausgehändigte Liste an Präparaten erleichtert es dem öffentlichen Apotheker, dem Patienten eventuell weitere Informationen zu geben und das richtige Präparat zu bestellen. Die empfohlenen Präparate sind nach medizinisch-pharmazeutischen Gesichtspunkten ausgesucht. So wurde bei jedem Präparat sorgfältig die Zusammensetzung begutachtet. Insbesondere wurde darauf geachtet, ob ein Konservierungsmittel vorhanden ist und ob das Pflegepräparat Parfüms enthält. Sogenannte Baby/Kinderpflegepräparate (z.B. Shampoos, Reinigungsseifen, Hautpflegepräparate) weisen zwar eine geringere Konzentration des Putzkörpers bzw. schonendere Putzkörper auf, enthalten aber meist aus psychologischen Gründen Parfüms, so dass sie nicht unbedingt empfohlen werden können.

Dem Patienten wird nach erfolgter Beratung die zur Zeit in Form einer Tabelle ausgedruckten Präparateempfehlungen ausgehändigt. Darin finden sich ausgewählte Produkte aus der Sensitop-Serie, Eucerin-Serie, Physiogel-Serie, Karrer-Serie, Menalind-Serie, Roche-Posay-Serie. Weitere hier nicht genannte Produkte sind möglich, müssen aber zuvor vom Pharmazeuten mithilfe der eingangs genannten Kriterien überprüft werden. Dabei wird der Markt dieser Präparate beobachtet, um neue, adäquat zusammengesetzte Produkte dem Strahlentherapiepatienten zur Verfügung zu stellen.

Durch diese umfassende Information und Beratung von Patienten mit strahleninduzierten Hautschäden wird ein bis dato oft wenig beachtetes Problem einer speziellen, aber zahlenmäßig durchaus großen Patientenklientel optimal behandelt und dadurch sozusagen sekundär aufgezwungene Schäden der Haut minimiert [95]. Auf diese Weise lässt sich ein weiteres Feld einer fruchtbareren Zusammenarbeit des Krankenhausapothekers mit dem Radiologen, den niedergelassenen Ärzten und der öffentlichen Apotheke „beackern“, zum Wohl der Patienten. Begonnen wurde dieser Service inzwischen in der pädiatrischen Onkologie. Auch einige erwachsene Strahlenpatienten wurden bisher beraten; die Betreuung dieser Gruppe soll demnächst intensiviert werden.

Die persönliche Beratung des Patienten am Krankenbett läuft im Detail folgendermaßen ab:

Zunächst erhält der Patient Informationen [28] zu den

- **Folgen der Bestrahlung**

Genannt werden dem Patienten folgende potenziell mögliche Hautreaktionen:

- Rote Flecken, Ausschlag, dunkler werdende Haut, Jucken, Sonnenempfindlichkeit, Abschilfern der Haut, Ödeme, Nässen der Haut, Hautverdickungen
- Hautreaktionen sind abhängig von Stärke der Strahlendosis
- Hautreaktionen sind stärker bei Menschen mit heller Haut
- Rauchen und Chemotherapie können Hautreaktionen verstärken
- Hautreaktionen treten manchmal erst nach Wochen oder Monaten nach Therapieende auf
- Hautreaktionen verschwinden oft nach Therapieende von alleine
- Hautreaktionen sind manchmal bleibend: braune Flecken, dunklere Hautfarbe, verdickte Haut

Dann werden

- **Praktische Hinweise zur Lebensführung**

gegeben, um eine zusätzliche Reizung der Haut zu vermeiden:

Dem Patienten wird erklärt, dass er verschiedene Dinge im Alltag vermeiden muss. So kann ihm erläutert werden, dass es folgende Irritanzen gibt:

**Mechanische Reizungen**

Reiben auf der Haut (z.B. Abtrocknen) | eng anliegende Kleidungsstücke über bestrahlter Hautfläche | raue, juckende Kleidungsstücke (am besten Baumwolle, weiche Kleidung über bestrahlter Haut) | Heftpflaster | Schmuck | Massagen im Bestrahlungsbereich | nicht länger als 2 Minuten duschen, da Haut aufquillt |

**Chemische Reizungen**

Folgende Dinge sind zu vermeiden:

Nassrasuren | alkalische Seifen | Deodoranzien | Parfüms | Desinfektionsmittel | Rasierwasser | Make-ups | Schwimmen in gechlortem- oder Salzwasser

**Thermische Reizungen**

Zu vermeiden sind:

Direkte Sonneneinstrahlung | Solarium | Temperaturextreme (z.B. Heizkissen, Wärmflasche, Haarfön, Trockenhaube, Eispackungen, kalte Außentemperaturen, Wind, Sauna, Heißluftmassagen, heiße Packungen, Fango- oder Moorbäder)

Alle diese Dinge sollte er vermeiden, um eine zusätzliche Belastung der ohnehin schon stark irritierten Haut zu verhindern.

Anschließend bekommt der Patient

- **Pflegehinweise zur Prophylaxe einer Dermatitis**

*Hautreinigung*

Verwendet werden kann ein weiches Tuch, lauwarmes Wasser, mildes Syndet oder Shampoo mit Hand auftragen - nicht mit Waschlappen, gut abspülen, Haut trocken tupfen oder mit Fön auf kalter Stufe, Sitzbäder bei perinealen Bestrahlungen

*Juckreiz*

Lauwarmes Bad mit zugesetztem Maismehl, Hafermehl, gemahlene Sojabohnen, Natriumhydrogencarbonat

Babypuder (nur im Sommer wegen verstärktem Schwitzen), Körpermilch

Kalte feuchte Packungen, Creme oder Spray mit Cortison/Lidocain

Antihistaminika oral

*Hautpflege*

Ausgewählte Produkte- möglichst ohne Konservierungsmittel, mindestens ohne Parfüm, elektrischer Rasierapparat

*Kleidung*

Locker, bequem aus Naturfaser (Baumwolle, Seide, Leinen)

Keine Kunstfaser wegen Hitzestau

Breitrandige Hüte, Schals und langärmelige Kleidung, Sonnenschutzmittel LF>15

Weibliche Brust: während Bestrahlungszeit keinen BH tragen (verursacht erhebliche Hautreizungen) | Haut so oft wie möglich Luft aussetzen

Schließlich werden dem Patienten

- **Pflegehinweise zur Therapie eines Erythems**

erläutert:

Lauwarmes kurzes Duschen jeden 2.-3. Tag ca. 1 Minute, die Haut nicht aufweichen, milde Seife, Kopfhaut lauwarm duschen jeden 2.-3. Tag ca. 1 Minute (mildes Shampoo)

Intim-Analbereich: lauwarmes Duschen jeden 2.-3. Tag ca. 1 Minute (milde Seife). Alternativ:

lauwarme Sitzbäder mit verdünnter Kamillenlösung ca. 1 Minute

Besonders gut Abtupfen (Körperfalten an Leiste/Gesäß; Gebrauch Toilettentücher)

Feuchthaltemittel mehrmals/Tag (Produktliste). Frequenz kann erhöht werden, wenn Haut trockener wird. Nicht auftragen 2 Stunden vor Behandlung

Ganz besonders wird mit

- **Pflegehinweisen zur Therapie einer Exsudation**

auf diese schwierige Hautsituation eingegangen.

Exsudat mit Gaze aufsaugen und mit Gerbstoffcreme oder Gel zurückdrängen. Dies beruht auf dem Nachweis, dass synthetische Tannine antiinflammatorisch wirken durch Hemmung der proinflammatorischen Humanleukozytenelastase und der Histaminfreisetzung [60, 98]. Auch möglich sind Schwarzteeumschläge. Hautpflege 2-4 x täglich, abhängig von Exsudatmenge. Keine Routinereinigung, wenn keine Infektion vorliegt, da eine Schuppung verstärkt werden kann und Granulationsgewebe geschädigt wird.

Auch moderne Wundauflagen können hier zum Einsatz kommen, da so auch Schmerzen/Infektionsrisiken reduziert und die Heilung begünstigt werden.

In zukünftigen Studien sollte man auch untersuchen, wie man die feuchte Desquamation verhindern kann etwa durch Einsatz von Hydrogelen bereits bei der trockenen Desquamation oder Verwendung von Auflagen zur Minimierung von Hautfraktionen. Eine wichtige Betrachtung sind auch die Kosten der verwendeten Produkte, insbesondere der modernen Auflagen, die teilweise immer noch teuer sind, durch neu auf den Markt kommende Präparate aber inzwischen auch als preisgünstige Produkte zu haben sind. Ihre Bedeutung haben sie auch in dem Umstand, dass sie teilweise bis zu einer Woche auf der Wunde belassen werden können. Bei der feuchten Desquamation dagegen ist oft ein täglicher oder sogar zwei mal täglicher Wechsel notwendig um eine adäquate Sauberkeit der Hautstellen zu erreichen.

Die Leitlinien des College of Radiographers [83] empfehlen Hydrocolloidaufgaben für leichte bis moderat exsudierende Wunden. Sie bieten die Möglichkeit abdeckend zu polstern. Die Tatsache, dass

in einer Studie [53] bei der Gruppe von Hydrocolloidaufgaben gegenüber Gentianaviolett die Wundgröße vergrößert war, darf nicht dazu verleiten, wieder auf Gentianaviolett zurück zu greifen. Im Gegenteil weist dieses Phänomen darauf hin, dass wundheilungsfördernde Produkte das Débridement verstärken und die Granulation von neuem Gewebe verbessern. Insofern ist auch interessant, dass die Patienten mit den Hydrocolloidaufgaben zufriedener waren als mit Gentianaviolett, welches sie auch von den Hauteigenschaften (trocken und gespannt) als unangenehm benannten.

Auch Alginataufgaben werden von den Leitlinien des College of Radiographers [83] empfohlen. Sie haben den Vorteil, dass sie gerade bei stark sezernierenden Wunden ein hydrophiles Gel bilden, das nicht nur die Granulation fördert, sondern auch hämostatische Eigenschaften aufweist. Ein Vorteil dieser modernen Wundauflagen ist, dass sie z.B. zu den Bestrahlungszeiten entfernt werden können um einen Boluseffekt zu vermeiden.

Die besprochenen Themen

- Warum eine konsequente Hautpflege
- Potenzielle Langzeitfolgen der Hautbestrahlung
- Praktische Hinweise zur Lebensführung
- Pflegehinweise zur Prophylaxe einer Dermatitis
- Pflegehinweise zur Therapie eines Erythems
- Pflegehinweise zur Therapie einer Exsudation

werden dem Patienten in einem Merkblatt mit gefälligem Layout überreicht. Wichtig ist auch der Hinweis auf die zukünftigen Kontaktmöglichkeiten, so dass sich der Patient nie allein gelassen fühlt, sondern immer weiß, dass er für unter Umständen auftretende Komplikationen seiner kutanen Bestrahlungsareale einen unkomplizierten raschen Weg hat, um adäquate Informationen einzuholen. Dem Patienten wird auch ein Meinungsbogen ausgehändigt, in dem er seine Beurteilung der Beratung durch den Klinikpharmazeuten dokumentieren und gleichzeitig Verbesserungsvorschläge machen kann. Dadurch besteht die Möglichkeit, einen kontinuierlichen Verbesserungsprozess durch Einflussnahme seitens des Patienten aufrecht zu erhalten.

## **Therapie von Wunden** (Phase 4 nach RTOG/EORTC)

In der inflammatorischen Phase einer Wunde kommt es zu einem Wundödem mit konsekutiver Einwanderung von Leukozyten, Monozyten und Makrophagen und anschließender Ausschwemmung [57, 85]. Das Wundexsudat ist reich an Antikörpern, antibakteriellen Substanzen, Interferon, Wachstumsfaktoren etc., so dass der Kontakt zur Wunde durchaus erwünscht ist und daher die Auflage auch nicht zu häufig gewechselt werden soll. Andererseits müssen Gewebetrümmer, Blut, Bakterien aufgenommen werden und es darf keine Mazeration entstehen. Trotzdem soll die Wundoberfläche nicht trockengelegt, sondern feucht gehalten werden.

Insbesondere wird hier die Re-Epithelisierung gefördert. Wichtig ist die Protektion der Wunde vor Sekundärinfektionen und Ausbalancierung des Flüssigkeitshaushaltes im Wundbett. Daher bieten Wundauflagen mit semi-okklusiver Oberflächenmembran und Polyurethanschäumen, Alginat- oder Hydrofaseranteilen ein optimiertes Wundmilieu und schützen die Umgebungshaut vor Mazeration. Neben der Verbesserung der Granulation und Re-Epithelisierung vermindern sie den Wundschmerz und senken auch den Personalaufwand infolge reduzierter Verbandwechselfrequenz.

Eine optimale Wundabdeckung soll in der Lage sein, das Wundsekret aufzusaugen, die Wundoberfläche feuchtzuhalten, einen Wasserdampf- und Sauerstoffaustausch zu gewährleisten und die Wunde vor eindringenden Keimen zu schützen.

Das Ziel der Behandlung muss die Förderung der Einsprossung von Fibroblasten mit Zuwachsen der Wunde vom Wundgrund aus sowie Bindung von Wundexsudat sein. Dies wird erfüllt durch Hydropolymerverbände (z.B. Tielle<sup>®</sup>, Allewyn<sup>®</sup>), Hydrogelverbände (z.B. Opragel<sup>®</sup>), Hydrokolloidverbände (z.B. SureSkin<sup>®</sup>), Calciumalginatverbände (z.B. Sorbalgon<sup>®</sup>).

In der reparativen Phase, der Epithelisierungsphase, spielen die Fibroblasten als Lieferanten von Kollagen und Proteoglykanen wie Hyaluronsäure eine wichtige Rolle [56]. In dieser Phase setzt eine Wundkontraktion ein. Epithelzellen wandern konzentrisch zur Mitte zum Abschluss der Wundheilung. Ein Austrocknen der Wunde würde diese Zellwanderung verhindern bzw. verzögern.

Bei infizierten Wunden ist oft ein grünlich-gelber Belag, eine Mischung aus abgestorbenen Zellen, Bakterien, Wundsekret und Fibrin zu erkennen. Dieser Belag muss entfernt und so das physiologische Wundheilungsmilieu unterstützt werden.

Als antiinfektiös wirkende Substanzen kommen anstatt Antibiotika Antiseptika infrage. Als in Zellkulturen getestete best-verträgliche Substanz gilt gegenwärtig Polihexanid, ebenso PVP-Iod oder Octenidin. Kaliumpermanganat wird vor allem für Bäder eingesetzt. Weniger gut verträglich und

mikrobiologisch weniger wirksam sind Benzalkoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid oder Chlorhexidinhydrochlorid. Eine toxische Wirkung auf neugebildetes Granulationsgewebe ist trotzdem bei allen Antiseptika zu berücksichtigen. Daher gilt auch hier: solange wie nötig behandeln, jedoch so kurz wie möglich.

PVP-Iod wird durch Blut, Eiter und Exsudat inaktiviert und sollte nicht bei Säuglingen, Kleinkindern und Schwangeren eingesetzt werden. Cave Schilddrüsenerkrankungen.

Wasserstoffperoxid gilt als bestes Wundreinigungsmittel mit nur schwach antibakterieller Wirkung.

Farbstoffe wie Methylviolett, Gentianaviolett, Brillantgrün oder Fuchsin gelten seit langem aus verschiedenen Gründen als obsolet, da sie eine starke zelltoxische Wirkung aufweisen. Eosin ist wohl der einzige Farbstoff, den man unter Umständen in speziellen Fällen einsetzen könnte (siehe NRF-Vorschrift). Ethacridinlactat, Chinosol und Mercurochrom gelten ebenso als zelltoxisch. Am Beispiel des weit verbreiteten Mercurochrom sollen einige negative Eigenschaften genannt werden, die, mutatis mutandis, auch für die anderen Farbstoffe zutreffen.

- Mercurochrom ist nur schwach bakteriostatisch und fungistatisch wirksam.
- Es besteht immer die Gefahr der Resistenzbildung.
- Kontaktdermatitiden sind beschrieben.
- Bei großflächiger Anwendung könnte eine Quecksilberintoxikation auftreten.
- Die Inspektion der Wunde wird wegen der intensiven Farbe sehr erschwert
- Es trocknet die Wunde mit Schorfbildung aus und hemmt die Epithelisierung.
- Es ist, bedingt durch die Herstellung, schwermetallhaltig.
- Mercurochrom ist eine Laborsubstanz und nicht zur Anwendung am Menschen zugelassen.

Das nach wie vor gerade in der Radiologie beliebte Gentianaviolett sollte also nicht mehr angewendet werden, da es die Wunde austrocknet und die Wundheilung verzögert. Physiologische Wundheilung ist feuchte Wundheilung.

Die sogenannten Wund- und Heilsalben haben auf einer Wunde nichts zu suchen. Gerade hier werden durch fetthaltige Salben feuchte Kammern geschaffen, die hochgradig infektionsgefährdet sind.

Zuckerpaste und Puder mit Saccharose oder Xylit und Polyethylenglykol sind nur bei infizierten, übelriechenden Wunden zu verwenden. Sie wirken durch starke osmotische Kräfte wundreinigend und bakterizid.

Auch konventionelle Pflaster oder Gaze sollten nicht mehr verwendet werden, da sie die Schmerzen verstärken und das Gewebe schädigen, wenn sie entfernt werden.

## **G - Zusammenfassung**

Seit Jahrzehnten ist die Strahlentherapie ein unverzichtbarer Faktor in der Onkologie.

Notwendigerweise bedeutet eine Bestrahlung von Organen immer auch eine potenzielle Schädigung der Eintrittspforte – das System und Organ Haut. Die Patienten erleiden oft starke und stärkste Irritationen der Haut, die bis zu offenen Wunden führen können. Dadurch ist nicht nur der Therapieerfolg der Bestrahlung, sondern auch die Lebensqualität des Patienten unter Umständen massiv beeinträchtigt. Umso wichtiger ist es, diese sekundäre Beeinträchtigung des Patienten adäquat zu begleiten. Dazu zählt sowohl eine richtige Vorbereitung der Haut vor Beginn der Bestrahlung, als auch eine Prophylaxe ab Beginn der Bestrahlung bzw. eine therapeutische Hautpflege nach Auftreten der Effloreszenzen. Auf der Grundlage der dermatologischen Erkenntnisse ist in den letzten Jahren deutlich geworden, dass eine mangelhafte Hautpflege im Vorfeld einer Bestrahlung und auch während einer Strahlenbehandlung die Hautirritationen deutlich verstärkt und/oder zeitlich verlängert. Dem Patienten kann geholfen werden, wenn man ihm die passenden Informationen zur jeweiligen Situation zukommen lässt. So sollte man idealerweise bereits Tage vor Beginn einer Bestrahlung die in Frage kommenden Hautareale mit den zum jeweiligen Hauttyp gehörenden pflegenden Präparaten „konditionieren“. So lässt sich erreichen, dass zu Beginn der Bestrahlung und im weiteren Verlauf die Haut nicht schon in schlechterem Zustand ist als sie sein könnte und sich dadurch die Hautschäden schneller bzw. stärker bemerkbar machen. Aber auch nach Beginn der Bestrahlung muss die Hautpflege mit entsprechenden Präparaten weiter geführt werden und selbstverständlich auch nach Auftreten von Hauteffloreszenzen. Die dermatologische Forschung hat zeigen können, dass insbesondere der Wassergehalt bzw. Wasserverlust der Haut einer der wichtigsten Faktoren darstellt, wie eine Haut auf Störungen von außen reagiert. Nicht umsonst gilt die Trockenheit einer Haut als Leitsymptom der Nebenwirkungen einer Bestrahlung. Aufgrund dieser Erkenntnisse braucht der Patient in den jeweiligen Stadien die richtigen Präparate, um den Wassergehalt im günstigen Bereich zu halten bzw. wieder in einen physiologischen Bereich zu bringen. Diese Informationen gilt es, dem Patienten rechtzeitig bzw. während und auch nach einer Therapie anzubieten. Information und Beratung ist daher ein wesentlicher Faktor einer erfolgreichen Strahlentherapie. Die Patienten müssen über ihr Risiko einer Hautschädigung angemessen informiert

werden und mit welchen Strategien sie dieser Schädigung vorbeugen bzw. welche adäquate Behandlungen einer Hautschädigung umgesetzt werden können. Nicht zuletzt muss unter Umständen auch über die Tatsache, dass nach Beenden der Behandlung die Hautprobleme sich verschlechtern können, aufgeklärt werden.

Es ist beabsichtigt, die Betreuung der Patienten mit strahleninduzierten Hautschäden auch auf die Patienten mit Schleimhautschäden und Darmveränderungen auszudehnen. Dadurch sollte eine große Anzahl Patienten, deren Krankheit eine Bestrahlung erfordert, zu den meistens für die Patienten äußerst unangenehmen Begleiterscheinungen eine suffiziente Therapieunterstützung erfahren und somit die gesamte Bestrahlungsdurchführung optimiert werden. Durch die im persönlichen Gespräch mit den Patienten gegebenen Informationen, zusammen mit den schriftlichen Unterlagen und Empfehlungen, insbesondere zu den vorteilhafterweise pflegenden Produkten, hat der den Patienten begleitende niedergelassene Mediziner die momentan wissenschaftlich besten Informationen und der öffentliche Apotheker kann diese Pharmazeutische Betreuung auf hohem Niveau weiterführen. Diese intensive Betreuung kann neben einer für den Patienten weniger unangenehm erlebten Bestrahlung dazu beitragen, dass die Kosten insgesamt minimiert werden, da durch adäquate Prophylaxe und Therapie von Hautschäden die Dauer und Schwere verkürzt bzw. verringert werden kann. Die Pharmazeutische Betreuung von Patienten mit strahleninduzierten Hautveränderungen ermöglicht also durch Anwendung von neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen vor allem auf dermatologischem Gebiet eine optimale Therapie, eine Verbesserung der Lebensqualität durch Minimierung der Schwere sowie Dauer der kutanen Begleiterscheinungen und damit eine Optimierung der Kostensituation, die wiederum dem Gesundheitswesen zugute kommt.

## H - Literatur

- [1] Archambeau J O et al. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 1995 ;31(5) :1171-1185
- [2] Arimoto T et al.: Radiation medicine 1989;7(1):23-27
- [3] Atkinson T: Nursing Standard 1998;12(41):58-67
- [4] AWMF Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie 2003: Leitlinien-Register Nr. 052/014
- [5] Barkham A : Professional Nurse 1993 ;8(11) :732-736
- [6] Blackmar A : Medical Surgical Nursing 1997 ;6(3) :172-175
- [7] Boardman L: Mereg Bulletin 1998;9(12):45-48
- [8] Bolderston A et al.: Practice Guideline Report #13-7 des Cancer Care Ontario Program, 2005
- [9] Boot-Vickers M: Professional Nurse 1999;14(10):706-708
- [10] Boström et al. : Radiother Oncol 2001 ;59 :257-265
- [11] Brown TJ et al. : J Invest Dermatol 1999;113:740-746
- [12] Buraczewska J: Pharmacology 2005;73:1-7
- [13] Cameron S: British Journal of Theatre Nursing 1997;7(5):5-7
- [14] Campbell IR et al: Clinical Oncology 1992;4:78-82
- [15] Campbell J et al: Professional Nurse 1996;12(2):105-108
- [16] Centurion SA et al.: www.emedicine.com, 2006
- [17] Chadwick G et al.: NHS Quality Improvement Scotland 2004
- [18] Chamlin et al. : Arch Dermatol 2001 ;137 :1110-1112
- [19] Clark C.: The Pharmaceutical Journal 2004;273:351-353
- [20] Clark C, Hoare C: Pharmaceu J 2001;266:227-229
- [21] Cox JD et al.: World Journal of Surgery 1986 ;10 :171-188
- [22] Cox JD et al: International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 1995;31(5):1341-1346
- [23] Crane J: Journal of Tissue Viability 1993;3(3):98-99
- [24] Delanian S et al.: J Clin Oncol 2003;21:2545-2550
- [25] Delaney et al: Australasian Radiology 1997;41:270-275
- [26] D'Haese D et al.: Eur J of Cancer Care 2005;14:28-42
- [27] Dische et al: Radiotherapie and Oncology 1989;16:103-108
- [28] dormand EL et al.: International Wound Journal 2005;2(2):112-127
- [29] Downing et al.: Comp Biochem Physiol B 1983;76(4):673-678
- [30] Draelos ZD: Dermatologic Clinics 2000;18(4):???
- [31] Elias P et al.: Arch Dermatol 2001;137:1079-1081
- [32] Farley KM: Oncology Nursing Forum 1991;18(1):134
- [33] Fenig et al. : Oncol Rep 2001 ;8 :305-309
- [34] Fischer M et al.: Eur J Dermatol 2001;11(1):38-40
- [35] Fisher et al. : Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 ;48 :1307-1310
- [36] Glean E et al.: Journal of Radiotherapy in Practice 2001;2:75-84
- [37] Grubauer G et al.: Journal of Lipid Research 1989;30:323-333

- [38] Gujral et al. : Cancer Chemother Pharmacol 2001 ;47 :Suppl :S23-28
- [39] Halperin et al. : Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993 ;26 :413-416
- [40] Harper IL et al.: South Med J 2004;97(10):989-993
- [41] Hopewell JW: International Journal of Radiation Biology 1990;57(4):751-773
- [42] Kao JS et al.: Journal of Investigative Dermatology 2003;120(3):456
- [43] King K et al.: Oncology Nursing Forum 1985 ;12:55-61
- [44] Klein G et al.: Brit J Dermatology 1992;127(2):131-137
- [45] Lautenschläger H.: Pharm Ztg. 2003;148:160-164
- [46] Lavery BA: Clinical Oncology (Royal College of Radiologists) 1995;7:184-187
- [47] Liguori et al. : Radiother Oncol 1997 ;42 :155-161
- [48] Lin J-Y et al.: J Am Acad Dermatol 2003;48:866-874
- [49] Loden M et al.: Acta Derm Venereol 2000;80:412-415
- [50] Lokkevik et al : Acta Oncol 1996 ;35 :1021-1026
- [51] Maiche A et al.: Acta Oncologica 1994 ;33(2) :201-203
- [52] Maiche et al.: Acta Oncol 1991 ;30 :395-396
- [53] Mak SS et al.: Cancer Nursing 2000;23(3):220-229
- [54] Mallett J et al.: International Journal of Palliative Nursing 1999;5(3):124-132
- [55] Margolin SG et al.: Cancer Nurs 1990;13(2):71-80
- [56] Maytin EV et al.: Am J Pathol 2004;165:1331-1341
- [57] Mendelsohn FA et al.: Adv Skin Wound Care 2002;15(5):216-224
- [58] Miller DL et al.: Radiology 2002;225(2):329-336
- [59] Momm F et al. : Strahlenther Onkol 2003 ;179 :708-712
- [60] Mrowietz U et al.: Journal of Investigative Dermatology 1991;97:529-533
- [61] National Guideline Clearinghouse Kanada: [www. guideline.gov](http://www.guideline.gov)
- [62] Noble-Adams R: British Journal of Nursing 1999;8(18):1208-1211
- [63] O'Rourke ME: Oncology Nursing Forum 1987;14(6):31-35
- [64] Panizzon RG et al.: Hautarzt 2001;52:150
- [65] Pommier P et al.: J Clin Oncol 2004;22(8):1447-1453
- [66] Porock D et al.: European Journal of Cancer Care 1999 ;8 :143-153
- [67] Porock D et al.: Oncology Nursing Forum 1998;25(6):1019-1029
- [68] Porock D et al.: Plast Surg Nurs 1999;19(4):185-192
- [69] Potera ME et al.: Radiology 1982;143(3):775-777
- [70] Potera et al.: Eur J Cancer Care 1999;8:143-153
- [71] Ratliff C: Journal of Enterostomal Therapy 1990;17(5):193-198
- [72] Rezvani M et al.: British Journal of Radiology 1991;64:1122-1133
- [73] Röper B et al.: Strahlenther Onkol 2004;180:315-322
- [74] Roy I et al.: Radiotherapy and Oncology 2001;58:333-339
- [75] Schmuth M et al.: Arch Dermatol 2001;137:1019-1023
- [76] Schmuth M et al.: Brit J Dermatol 2002;146(6):983
- [77] Schratte-Sehn et al. Onkologie 2001;24:44-46
- [78] Schreck et al. Strahlenther Onkol 2002 ;178 :321-329
- [79] Shell JA et al.: Oncology Nursing Forum 1986;13(1):11-16
- [80] Sidappa K: Indian J Dermatol Venereol Leprol 2003;69:69-75
- [81] Simonen et al.: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 1998;46(1):73-82
- [82] Sitton E: Oncology Nursing Forum 1992;19(5):801-807
- [83] The Royal College of Radiographers: Journal of Radiotherapy in Practice 2001;2(2)
- [84] Thomas S: Current Practices in the Management of Fungating Lesions and Radiation-Damaged Skin. Bridgeend, Mid Glamorgan: Surgical Materials Testing Laboratory; 1992
- [85] Tibbs MK: Radiotherapy and Oncology 1997;42:99-106
- [86] Trott et al.: Strahlenther Onkol 1997;173:619
- [87] Wells M et al.: Radiother Oncol 2004;73(2):153-162
- [88] Westbury et al.: Radiotherapy and Oncology 2000;54:109-116
- [89] Williams C: British Journal of Nursing 1997;6(9):494-496
- [90] Williams et al. : Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996 ; 36 :345-349
- [91] Wollina U: Laryngo-Rhino-Otol 2005;84:228-234
- [92] Wollina U et al.: Zeitschrift für Hautkrankheiten 2002;77:418-423
- [93] Zettersten EM: J Am Acad Dermatol 1997;37:403-408
- [94] Zhai H et al.: Skin Pharmacol Physiol 2005;18(6):288-293
- [95] Zimmermann et al. : Strahlenther Onkol 1998 ;174(53) :74-77
- [96] Zimmermann JS, Niehoff P, Wilhelm R, Schneider R, Kovacs G, Kimmig B: Strahlenther Onkol 1998;174:193-199
- [97] Zimmermann et al.: Im Focus Onkologie 2000 Nr.8;49-52
- [98] Zuberbier T et al.: Allergy 1999;54(8):898