

Bijwerkingen van radiotherapie in het hoofd-halsgebied

Radiotherapie neemt een belangrijke plaats in bij de behandeling van kwaadaardige tumoren in het hoofd-halsgebied. Een groot klinisch probleem vormen evenwel de bijwerkingen hiervan die in belangrijke mate de kwaliteit van leven van de patiënt bepalen en soms zelfs noodzaken tot aanpassing of onderbreking van de behandeling. Preventie van de bijwerkingen is in veel gevallen goed mogelijk.

J. Jansma en A. Vissink

Kwaadaardige tumoren in het hoofd-halsgebied zijn relatief zeldzaam. In westerse landen maken deze tumoren per jaar, afhankelijk van de definitie die wordt gehanteerd, vier tot acht procent van alle kwaadaardige tumoren uit. In Nederland wordt de incidentie op 23 nieuwe gevallen per honderd-duizend inwoners per jaar geschat.

Bij de behandeling van patiënten met kwaadaardige tumoren in het hoofd-halsgebied wordt bestraling, al dan niet gecombineerd met chirurgie of chemotherapie, in tenminste de helft van de gevallen toegepast. In 1989 bijvoorbeeld ondergingen in ons land ongeveer 2200 patiënten een bestraling in het hoofd-halsgebied. Naast een beoogd effect op tumorweefsel, kan bestraling een beschadigend effect hebben op de omliggende gezonde weefsels. Door de lokalisatie van het gezwell en de uitzaaiingen naar de regionale lymfeklieren zijn bij een bestraling in het hoofd-halsgebied meestal delen van het slijmvlies van de mondholte, de speekselklieren, de kauwspieren en het kaakbot in het bestralingsveld gelegen. De belangrijkste bijwerkingen van hoofd-halsbestraling zijn derhalve mucositis¹ (slijmvlies reactie), hyposalie² (speeksel vermindering), bestralingscariës³ (tandwolf),

smaakverlies, trismus (kaakklem) en osteoradionecrose (botversterf) (figuur 1).

Het optreden en de ernst van de bijwerkingen zijn in hoofdzaak afhankelijk van het type bestraling, de bestralingsdosis en het bestralingsveld. De bijwerkingen, die deels van tijdelijke aard en deels blijvend zijn, hebben een grote invloed op de kwaliteit van het leven *tijdens en na* de bestralingsbehandeling. Preventie van de bijwerkingen is daarom van groot belang.⁴ In

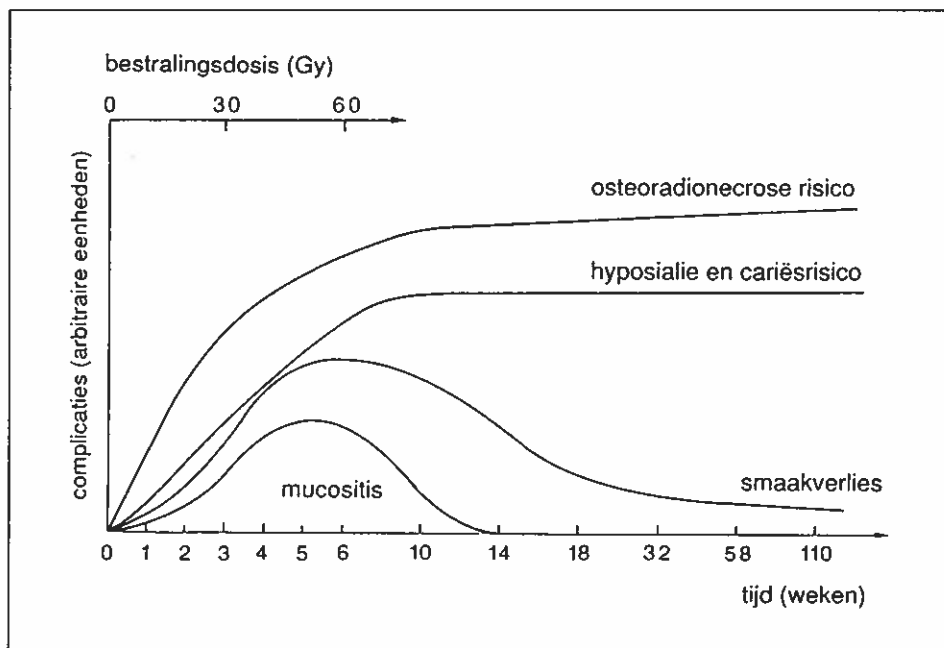
de volgende paragrafen zullen zowel de belangrijkste bijwerkingen van hoofd-halsbestraling als mogelijkheden voor preventie en behandeling hiervan kort worden beschreven.

Mucositis

Mucositis is een heftige, ontstekingsachtige reactie van het mondslijmvlies die optreedt als neveneffect van een bestralingsbehandeling. Klinisch zijn een viertal in ernst toenemende stadia waarneembaar, die ook naast elkaar in dezelfde mond kunnen voorkomen. De eerste symptomen openbaren zich gewoonlijk aan het eind van de eerste bestralingsweek als een witte verkleuring (verhoorning) en/of roodheid (verhoogde doorbloeding). Gedurende het verdere verloop van de bestralingsbehandeling kunnen pseudomembraanvorming (fibrinelaag op het slijmvlies) en ulceraties (defecten in het slijmvlies) ontstaan. Mucositis geneest pas na de bestralingsperiode. Hoewel het slijmvlies daarna een normaal aspect heeft, blijft het zeer kwetsbaar. Het wordt snel beschadigd (slecht passen-de prothese) en behoudt een verlaag-

Figuur 1

Schematische weergave van het verloop in de tijd van een aantal neveneffecten van hoofd-halsbestraling.



De auteurs zijn werkzaam als kaakchirurg en kaakchirurg i.o. op de afdeling Mondziekten, Kaakchirurgie en Bijzondere Tandheelkunde van het Academisch Ziekenhuis Groningen. Het onderzoek werd gesteund door het Praeventiefonds en het K.W.F.

de genezingscapaciteit. De mate van mucositis verschilt van patiënt tot patiënt, vooral het mondslijmvlies van zware rokers en alcoholisten is gecompromiteerd. Daarnaast is het slijmvlies van het palatum molle (zachte gehemelte) het meest stralingsgevoelig, gevolgd door de slijmvliezen van de keelholte, mondbodem, wangen en tong.

Uit onderzoek is gebleken dat de eerste stadia van mucositis berusten op directe stralingsschade aan het slijmvlies. Bij het ontstaan van pseudomembranen en ulceraties spelen Gram-negatieve bacteriën, die onder normale omstandigheden in de mondholte nauwelijks voorkomen, een belangrijke rol. Selectieve eliminatie van deze micro-organismen met behulp van antibiotica bleek tot reductie van de ernst van mucositis te leiden. Mucositis leidt tot pijnklachten en problemen met eten, drinken en spreken. Deze gevolgen kunnen aanleiding geven tot voedingsproblemen hetgeen soms het aanbrengen van een maagvoedingssonde via de neus noodzakelijk maakt. In zeer ernstige gevallen kan mucositis zelfs leiden tot aanpassing of onderbreking van de bestralingsbehandeling.

Preventie of reductie van de ernst van mucositis is van groot belang. Goede resultaten kunnen worden bereikt door het 8 tot 10 maal daags spoelen van de mondholte met een zout-soda oplossing (mechanische reiniging) in combinatie met selectieve eliminatie van Gram-negatieve bacteriën middels PTA-zuigtabletten (polymyxine E, tobramycine, amphotericine B; 4 maal daags). Voedingsadviezen, lokale pijnstilling en professionele reiniging van de mondholte zijn belangrijke aanvullende maatregelen.

Hyposialie

De grote speekselklieren, zes in getal, zijn links en rechts voor het oor (glandula parotidea), onder de onderkaaksrand (glandula submandibularis) en

onder de tong (glandula sublingualis) gelegen. Deze klieren produceren meer dan negentig procent van het speeksel. Daarnaast bevinden zich speekselklierjes in lippen, tong, wangen en verhemelte. Speekselklierweefsel, vooral de glandula parotidea, is zeer gevoelig voor bestraling. Wanneer de grote speekselklieren in het bestralingsveld zijn gelegen, treedt meestal een blijvende hyposialie op (speekselvermindering) (tabel 1). Gedurende de eerste bestralingsweek neemt de speekselsecretie reeds sterk af (figuur 2). Na beëindiging van de bestralingsbehandeling is het niveau van de speekselsecretie veelal minder dan vijf procent van de oorspronkelijke secretie. Indien hersel optreedt, is dit meestal onvolledig.

Naast de hoeveelheid verandert ook

de samenstelling van het speeksel. Het speeksel wordt erg viskeus en kleverig; de zuurgraad, buffercapaciteit en antibacteriële activiteit nemen af. Deze kwantitatieve en kwalitatieve veranderingen veroorzaken direct of indirect een groot aantal klachten (tabel 2). Spreken, kauwen en slikken worden ernstig bemoeilijkt. Daarnaast slapen vele patiënten slecht en klagen zij over smaakverlies en branderige slijmvliezen. De slijmvliezen zijn droog en atrofisch en worden gemakkelijk beschadigd door kunstgebiten. Tenslotte is de gevoeligheid voor het ontstaan van tandcariës en infecties sterk verhoogd.

Anders dan door het zoveel mogelijk uitblokken van het speekselklierweefsel bij de bestraling is preventie van hyposialie tot op heden nog niet mo-

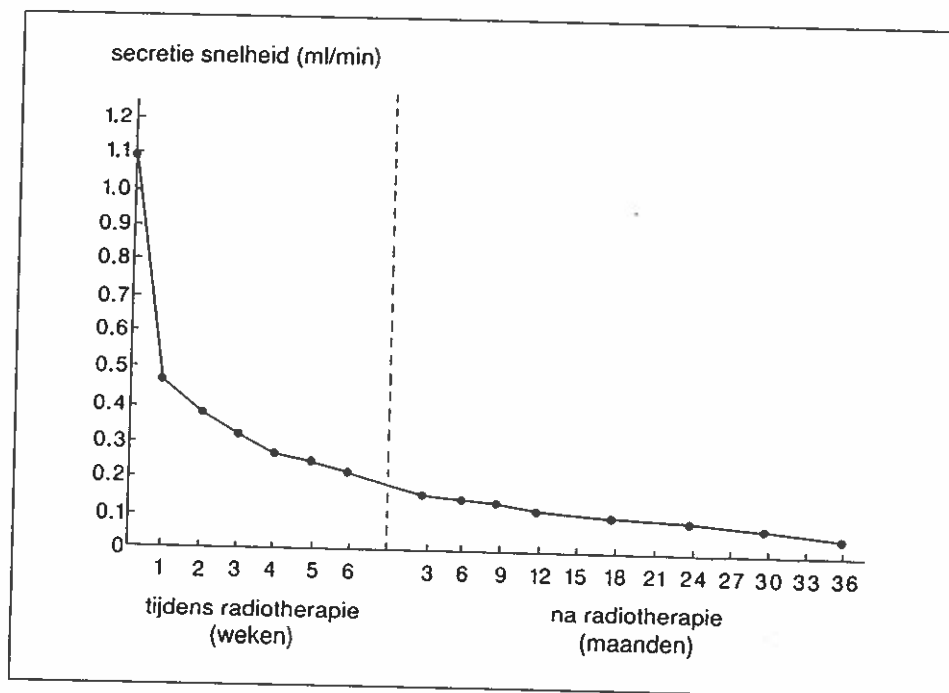
Tabel 1

Globale indeling van de te verwachten hyposialie (speekselvermindering) na bestraling met 2Gy/dag gedurende 5 dagen per week.

dosis	symptoom
< 10 Gy	tijdelijke secretievermindering
10-40 Gy	toegenomen secretievermindering, meestal reversibel
> 40 Gy	irreversibele beschadiging van speekselklierweefsel, veelal irreversibele secretievermindering

Figuur 2

Afname van de speekselsecretie als een functie van de tijd na bestraling.



Tabel 2

Klachten ten gevolge van een verminderde speekselsecretie

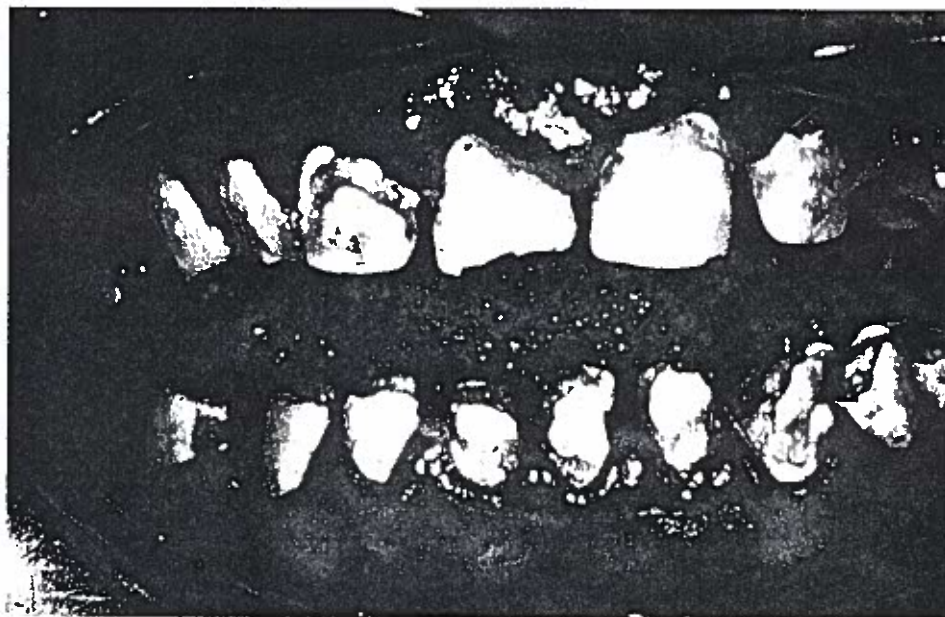
- dorst
- droge mond
- moeilijkheden met het dragen van een kunstgebit
- moeilijkheden met spreken, slikken en eten
- mondbranden
- smaakstoornissen
- slaapstoornissen
- slijmvorming
- verhoogde cariësgevoeligheid
- verhoogde infectiegevoeligheid

gelijk. De behandeling is derhalve symptomatisch. Naast een goede mondhygiëne adviseren wij onze patiënten om de restfunctie van hun speekselklieren te stimuleren met bijvoorbeeld suikervrije snoepjes. Voor een verdere bestrijding van de droogheidsklachten wordt geadviseerd om de slijmvliezen veelvuldig te bevochtigen. Kunstspeeksel, bijvoorbeeld op mucine basis (Saliva Orthana, Pharmachemie, Haarlem) kan daarbij, mits op de juiste wijze geïnstrueerd, een goed hulpmiddel zijn.

Sinds kort zijn ook mucinehoudende zuigtabletten verkrijgbaar die, in combinatie met een overeenkomstig kunstspeeksel, een effectievere bestrijding van de monddroogheid mogelijk maken.

Bestralingscariës

Bestralingscariës is een indirect neveneffect van therapeutische hoofdhalbestraling. Het is het gevolg van de verminderde speekselsecretie (verminderde zelfreiniging van de mondholte), de verminderde buffercapaciteit van het speeksel, de veranderde samenstelling van de mondflora (meer cariogene microorganismen) en het veranderde voedingspatroon van de patiënt (zacht, klaverig, koolhydraatrijk voedsel). Deze factoren leiden tot een zeer agressieve vorm van tandcariës die in een periode van drie tot twaalf maanden een gebit volledig ten gronde kan richten. Gewoonlijk ontstaat

**Figuur 3**

Karakteristiek beeld van bestralingscariës met aantasting van de tandhalzen en de snijranden.

cariës vooral op plaatsen waar speeksel zijn reinigende werking slecht kan uitoefenen, met name tussen tanden en kiezen. Bestralingscariës ontstaat daarentegen juist op plaatsen die normaliter cariësresistent zijn zoals gladde vlakken en tandhalzen (figuur 3). De snelle uitbreiding van de aantasting over de gebitselementen kan leiden tot amputatie van tandkronen.

Omdat de door de hyposalie opgetreden veranderingen in het mondmilieu veelal blijvend zijn, blijft het verhoogde cariërisico bestaan.

Een zorgvuldige, levenslange preventie is daarom noodzakelijk. Volledige cariëspreventie is in principe mogelijk. Wij hebben goede ervaringen met het met behulp van individueel vervaardigde fluoridekappen om de dag appliceren van een neutrale natriumfluoridegel door de patiënt zelf. Deze applicaties dienen te worden gecombineerd met een zorgvuldige dagelijkse mondhygiëne. Wanneer tijdens of na de bestralingsperiode het tandenpoetsen door een pijnlijke mucositis wordt belemmerd kan de mondhygiëne tijdelijk worden ondersteund door de spoelen met een chloorhexidine mondspoeling welke de vorming van tandplaque afremt.

Smaakverlies

Smaakveranderingen of smaakverlies treden relatief vroeg op. Dit is enerzijds het gevolg van beschadiging van de smaakbakers door de ioniserende straling zelf en anderzijds het gevolg van hyposalie. Speeksel fungeert namelijk als oplosmiddel voor de te proeven stoffen. Het vermogen om zuur en bitter te proeven gaat meestal gedurende de eerste bestralingsweek verloren, het waarnemen van zoet neemt veelal tijdens de tweede bestralingsweek af. Smaakverlies vermindert de eetlust en draagt naast mucositis en hyposalie bij aan een verslechterde voedingstoestand. Smaakverlies is doorgaans van voorbijgaande aard en herstelt zich vaak binnen een jaar na afloop van de bestraling. Dit herstel is dosis-afhankelijk en tevens gerelateerd aan de mate van hyposalie. De fijnere smaakgevoelens zijn meestal blijvend veranderd. Aanpassing van de geur, kleur en smaak van het voedsel werken vaak eetlust verhogend.

Trismus

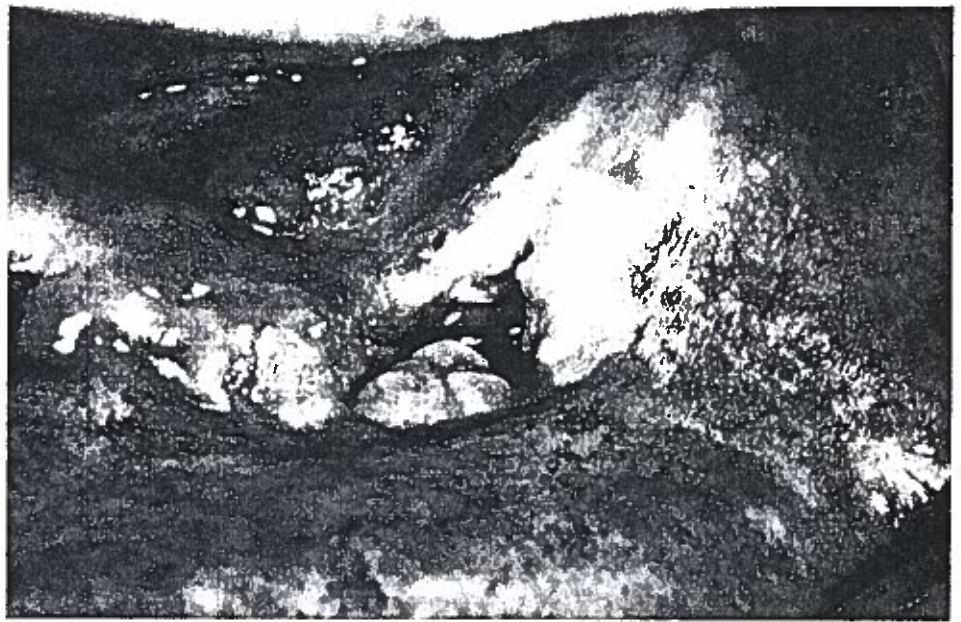
Trismus is een beperking de mond maximaal te openen ten gevolge van ingroei van tumorweefsel in de kauwspieren. Het kan ook optreden als neveneffect van bestraling van de kauwspieren en het kaakgewricht. Trismus kan 3 tot 6 maanden na afloop van een bestralingsbehandeling ontstaan en blijft veelal levenslang aanwezig. Het

wordt toegeschreven aan verlittekening in casu quo fibrosering van de kauwspieren en de ligamenten die het kaakgewricht omgeven. De beperkte mondopening bemoeilijkt de mondhygiëne, de spraak, de voeding en het onderzoek van de mondholte.

Bij de bestralingapatiënt dient het ontstaan van trismus tot een minimum te worden beperkt, vooral omdat behandeling hiervan uiterst moeilijk is. Mogelijkheden om het ontstaan van trismus af te remmen zijn mondopeningsoefeningen in combinatie met tongspatels of rubberen kurken om de bereikte mondopening te behouden. Indien trismus zich begint te ontwikkelen, dient het oefenprogramma te worden geïntensifieerd en is fysiotherapie geïndiceerd. Het is van het grootste belang dat de patiënt volhardt met de ingestelde therapie aangezien op korte termijn geen dramatische verbetering wordt gezien.

Osteoradionecrose

Osteoradionecrose is een ernstige late complicatie van radiotherapie. Het wordt gedefinieerd als botversterf door bestraling en wordt klinisch gekenmerkt door een langere tijd bestaande, niet genezende wond van de kaak waarbij bot blootligt (figuur 4). Veelal is er sprake van pijn en ontstekingsverschijnselen. Waar men osteoradionecrose vroeger beschouwde als een infectieus proces, wordt het tegenwoordig gezien als een stoornis van de wondgenezing van zowel kaakbot als overliggende weefsels. Het berust op een lokale, insufficiënte doorbloeding van het kaakbot. Ten gevolge van de bestraling treden vernauwingen en/of verstoppingen van bloedvaten op en neemt het aantal botvormende cellen af. Hierdoor neemt de afweer en het regeneratievermogen van het bot af. Het zijn blijvende effecten die toenemen in de tijd (figuur 1). Het risico op het ontstaan en de ernst van osteoradionecrose zijn afhankelijk van de bestralingsdosis; waarbij de onderkaak gevoeliger is dan de bovenkaak. Osteoradionecrose kan spontaan optreden, maar wordt in het merendeel van de gevallen veroorzaakt door traumata. Trekken van ge-



Figuur 4

Klinisch beeld van osteoradionecrose ter plaatse van het onderfront. Er is sprake van een niet genezende extractiewond bij een patiënt die tevoren werd bestraald wegens een mondbodemcarcinoom. De behandeling heeft bestaan uit hyperbare zuurstof in combinatie met een gedeeltelijke kaakresectie.

bitselementen, chronische tandvleesontstekingen (parodontitis), wortelpuntontstekingen en drukplaatsen van een protheserand zijn hierbij belangrijke factoren.

Omdat osteoradionecrose zeer moeilijk te behandelen is en niet zelden leidt tot verlies van een aanzienlijk deel van de kaak, is preventie zeer belangrijk. Voorafgaand aan de bestraling moeten alle patiënten waarbij de mondholte in het bestralingsveld is gelegen adequaat worden onderzocht. Het onderzoek en de daaruit voortvloeiende behandeling is erop gericht de noodzaak tot extracties en het ontstaan van ontstekingen na de bestralingsbehandeling zo klein mogelijk te doen zijn. Alle risicovolle gebitselementen dienen minimaal drie weken voor aanvang van de bestraling te worden verwijderd of, indien behoud is geïndiceerd, te worden behandeld. De preventie van osteoradionecrose is tevens gericht op het voorkomen van bestralingscariës en tandvleesontstekingen. Voor een adequate preventie is een nauwgezette tandheelkundige follow-up van het grootste belang.

Wanneer na de bestraling toch gebitselementen moeten worden verwijderd, dient dit onder antibiotische bescherming en bij een verhoogd risico onder bescherming van hyperbare zuurstof te geschieden.

Conclusie

De bijwerkingen van radiotherapeutische behandeling van tumoren in het hoofd-halsgebied kunnen tot een minimum worden beperkt door een strikte begeleiding van de patiënt en het instellen van maatregelen ter vermindering van de mate van mucositis, ter preventie van de gevolgen van hyposalie en ter beperking van het ontstaan van trismus. Deze maatregelen leiden tevens tot een betere voedings-toestand van de patiënt en een afname van het risico op het ontstaan van osteoradionecrose.

Literatuur

1. Spijkervet, F.K.L. Irradiation mucositis and oral flora. Reduction of mucositis by selective elimination of oral flora, Academisch Proefschrift, Rijksuniversiteit Groningen, 1989.
2. Vissink, A. Xerostomia. Development, properties and application of a mucin-containing saliva substitute, Academisch Proefschrift, Rijksuniversiteit Groningen, 1985.
3. Jansma, J. Oral sequelae resulting from head and neck radiotherapy. Course, prevention and management of radiation caries and other oral complications, Academisch Proefschrift, Rijksuniversiteit Groningen, 1991.
4. Jansma, J., Vissink, A., Spijkervet, F.K.L., Roodenburg, J.L.N., Panders, A.K., Vermey, A., Szabo, B.G., 's-Gravenmade, E.J. Protocol for the prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy. *Cancer* 1992; 70: 2171-80.