

S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“

Orale Mukositis durch systemische Tumorthherapie

Patrick Jahn, Dorothea Riesenbeck

Das Risiko für eine orale Mukositis im Rahmen einer Chemotherapie ist hoch und abhängig von den verwendeten Substanzen sowie der Therapieintensität. Die S3-Leitlinie „Supportive Therapien bei onkologischen PatientInnen“ hilft dabei, die betroffenen Patienten evidenzbasiert und standardisiert zu betreuen.

Orale Mukositis ist eine häufige Nebenwirkung von systemischen Therapien (Abb. 1). Die Literatur dazu ist so vielfältig, dass es für den Einzelnen kaum möglich ist, die Publikationen zu verfolgen und angemessen zu werten. In der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ wurde die Literatur aufgearbeitet und übersichtlich dargestellt, bezogen auf „orale Mukositis (OM) durch Chemotherapie erwachsener Tumorpatienten“ [1].

Da das Risiko der OM sehr von der Substanz und Applikation abhängt, werden die Empfehlungen grundsätzlich unterschieden für den Bereich generelle Chemotherapie (CTX) und Chemothe-

rapie im Rahmen von Stammzelltransplantation (HSZT mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung). Etwas ausführlicher als vielleicht erwartet wurde auch die Untersuchung und Dokumentation dargestellt, weshalb dieser Teil der Leitlinie auch als Referenz für individuelle Konzepte verwendet werden kann.

Vorbemerkung zur S3-Leitlinie

Die S3-Leitlinie wurde unter Berücksichtigung der üblichen Regularien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) erstellt, die Moderation erfolgte durch Dr. Markus Follmann und Prof. Dr. Ina Kopp. Die Details dieses Prozesses lassen sich in der Langversion der S3-Leitlinie nachlesen unter www.awmf.org.

Tipps zur Leitliniensprache

In der Leitliniensprache bedeutet ein „soll/soll nicht“, dass eine sehr gute Datengrundlage für die getroffenen Aussagen vorliegt und eine Abweichung nur in Ausnahmen sinnvoll sein kann.

Der Ausdruck „sollte/sollte nicht“ heißt, die Datenlage ist gut, aber nicht eindeutig genug für ein „soll“.

Ein „kann“ wird gewählt, wenn es Hinweise auf die Wirksamkeit der Maßnahme gibt, die Datengrundlage jedoch schwach ist – das kann durch Patientenzahl, Statistik, Endpunkte oder potenziellen Bias bedingt sein.

Die Aussage „eine Beurteilung ist nicht möglich“ wird gewählt, wenn sich verschiedene gleichrangige Publikationen im Ergebnis widersprechen oder die Daten insgesamt einfach zu wenig belastbar sind.

Publiziert wird auch immer der Empfehlungsgrad und der Zustimmungsgang der Delegierten. Der Prozess ist für Statements und Expertenkonsens identisch. Diese sind eindeutig erkennbar; es handelt sich dabei um Empfehlungen, die als relevant für die Leitlinie angesehen werden, für die aber keine Daten zugrunde gelegt werden können.

Allgemeine Aspekte zur oralen Mukositis unter Chemotherapie

OM durch Chemotherapie ist charakterisiert durch Atrophie des Plattenepithels, Schädigung von Gefäßen und Ulzeration. Besonders in der ulzerativen Phase hat die OM häufig eine Vielzahl klinischer Konsequenzen, dazu gehören: Schmerzen, eingeschränkte orale Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, erhöhtes Infektionsrisiko und in der Folge eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität der Patienten.

In einer Übersichtsarbeit von Stephen T. Sonis werden die Inzidenzraten der OM Grad III/IV für eine große Anzahl verschiedener Mono- oder Multichemotherapien berichtet [2]. Das Risiko hängt eindeutig von den gewählten Substanzen und Kombinationen sowie der üblichen mit dem Schema verbundenen Dosisdichte ab. Neben der Therapie gibt es auch patientenbezogene Faktoren, die eine schwere OM wahrscheinlicher machen (Liste 1).

Ganz besonders ist die Notwendigkeit einer standardisierten Erfassung und Dokumentation der OM zu betonen. Die



© D. Riesenbeck, Recklinghausen

Abb.1: Beispiel einer Mukositis Grad 2 am Gaumenbogen links.

Tab. 1: Klassifikationssysteme der oralen Mukositis

WHO – Grad 0	WHO – Grad 1	WHO – Grad 2	WHO – Grad 3	WHO – Grad 4
Normal	Wunden und Erytheme	– Erytheme, Ulzerationen – feste Nahrung möglich	– Ulzerationen – flüssige Ernährung	– Blutende Ulzerationen – Nahrungsaufnahme über den Mund nicht möglich
CTC – Grad 0	CTC – Grad 1	CTC – Grad 2	CTC – Grad 3	CTC – Grad 4
Keine Anzeichen	Aufnahme fester Nahrung möglich	– Schmerzen – Aufnahme fester/breiiger Nahrung möglich	– Starke Schmerzen – Nur noch flüssige Nahrung möglich	– Massive Schmerzen – Ernährung ausschließlich über enterale Sonde oder parenteral – Lebensbedrohliche Nebenwirkungen
RTOG – Grad 0	RTOG – Grad 1	RTOG – Grad 2	RTOG – Grad 3	RTOG – Grad 4
Keine Anzeichen	– Erytheme – Wundsein – milde Schmerzen	– Kleinfleckige Mukositis/ Erosionen – Sekretion/Beläge – Schmerzen, Analgesie nötig	– Großflächige Erosionen – Großflächige Fibrinbeläge – Schmerzen, ggf. Opioide nötig	Zusätzlich Ulzera mit Blutung oder Nekrosen

WHO = Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation; CTC = „common toxicity criteria“; RTOG = Toxizitätskriterien der Radiation Therapy Oncology Group; modifiziert nach [1]

Inspektion der Mundhöhle durch fachkundiges Personal in angemessenen zeitlichen Intervallen und die Kontrolle durch den informierten Patienten können dazu führen, dass OM frühzeitig erkannt und behandelt wird und somit die Gesamtcompliance und die Dosisadhärenz nicht kompromittiert werden. Dazu empfiehlt sich ein standardisierter Ablauf und für die Dokumentation ein anerkanntes Klassifikationssystem (Tab. 1).

Prophylaxe der oralen Mukositis

Der Stellenwert einer intensiven, standardisierten Mundpflege zur Prophylaxe der OM (Liste 2) ist allgemein anerkannt und wird immer wieder publiziert. Als Quelle für die Leitlinienautoren diente hier vor allem die Leitlinie von 2013 der MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) [3].

- Liste 1: Patientenbezogenes Risiko für orale Mukositis**
- Schlechte Mundgesundheit und -hygiene
 - Reduzierter Speichelfluss
 - Genetische Faktoren
 - Eingeschränkte Nieren-/ Leberfunktion
 - Vorausgegangene Tumorthherapie (z. B. Kopf-Hals-Tumor)

Hier gilt eine Soll-Empfehlung, obwohl das Evidenzlevel nur bei 2b liegt. Zusätzlich wird empfohlen, Befragung und Untersuchung des Patienten in angemessenen Abständen zu wiederholen und ggf. Dentalhygieniker, Ernährungsberater und Pharmazeuten in die Betreuung mit einzubinden.

Regelmäßige Mundspülungen sollen alle Krebspatienten mit einem Risiko für OM prophylaktisch durchführen. Dies kann mit Wasser oder Natriumchlorid-Lösung (NaCl 0,9%) erfolgen. Der Nutzen anderer Inhaltsstoffe ist nicht belegt, eine Empfehlung kann nicht erfolgen [3].

Prophylaxe der OM unter Chemotherapie

30 Minuten orale Kryotherapie (Lutschen von Eiswürfeln) soll zur Prophylaxe der OM bei Patienten angewendet werden, die eine Chemotherapie mit Bolus-5-FU (5-Fluorouracil) erhalten. Für die Anwendung des Low-Level-Lasers liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz in der Prophylaxe zu rechtfertigen. Das Aluminium-Saccharose-Sulfat Sucralfat soll nicht in der Prophylaxe der OM eingesetzt werden [3].

Für manche Substanzen gibt es zwar einzelne Publikationen, allerdings mit niedrigem Evidenzniveau. Diese Substanzen sollten deshalb auch nicht zur

Vorbeugung von OM bei Krebspatienten unter Chemotherapie genutzt werden (Liste 3).

Prophylaxe der OM unter Stammzelltransplantation

Orale Kryotherapie durch Lutschen von Eiswürfeln kann zur Prophylaxe der OM bei Patienten mit HSZT mit Hochdosis-Melphalan (mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung) angewendet werden. Auch für diese Patienten reicht die Datenlage noch nicht, um eine Empfehlung für oder gegen die Anwendung des Low-Level-Lasers auszusprechen [3].

Eine Reihe von Substanzen hat sich als negativ erwiesen, sodass die Empfehlung lautet, sie nicht in der Prophylaxe der OM unter HSZT einzusetzen. Dazu gehört neben intravenös verabreichtem Glutamin und dem Rheologikum Pentoxifyllin auch das direkte Parasympathomimetikum Pilocarpin [3]. Die Aussagen zum rekombinanten humanen Keratinozytenwachstumsfaktor 1 (KGF-1, Palifermin®) werden hier nicht genauer aufgeführt, da der Vertrieb dieses Präparats in Deutschland eingestellt wurde.

Für einige Substanzen gibt es zwar einzelne Studien, allerdings mit niedrigem Evidenzniveau. Diese sollten deshalb ebenfalls nicht zur Prophylaxe von OM bei Patienten unter HSZT herangezogen werden (Liste 4).

Liste 2: Standardisierte Mundpflege

Pflege durch den Patienten:

- Mundspülung (= regelmäßige Mundbefeuchtung)
- Pflege der Zähne mit einer weichen Zahnbürste
- Reinigung der Zahnzwischenräume mit Zahnseide und/oder Interdentälbürsten
- Vermeidung von Noxen (Alkohol- oder zuckerhaltige Lösungen, Tabak, scharfe und heiße Speisen, säurehaltige Lebensmittel)
- Fortlaufende Kontrolle auf Läsionen und Schmerzen

Risikoadaptierte vorbeugende Maßnahmen durch den Zahnarzt:

- Versorgung kariöser, erhaltungswürdiger Zähne
- Glättung scharfer Kanten an Zähnen/Zahnersatz
- Ggf. Entfernung geschädigter, schlecht gepflegter Zähne
- Behandlung/Prophylaxe von Druckstellen bei Prothesen
- Angemessene Fluoridierungsprophylaxe

Engmaschige klinische Kontrolle

OM-Therapie unter Chemotherapie

Die prophylaktisch angewandten Mundpflegeprotokolle sollten begleitend zur Therapie der OM fortgeführt werden. Ein spezieller Zusatz wird nicht empfohlen. Eine angemessene Schmerztherapie ist notwendig; Opioide sollten bei Bedarf eingesetzt werden.

Eine Mundspülung mit dem trizyklischen Antidepressivum Doxepin 0,5% kann angewendet werden, dies ist aber „Off-Label-Use“. Sucralfat sollte nicht verwendet werden, viele andere Substanzen haben keinen eindeutigen Wirksamkeitsnachweis, sodass sie nicht beurteilbar sind. Dies betrifft die Substanzen: Honig, KGF-1, Capsaicin, Methadon, und Dyclonin/Benzocain. Auch für den Low-Level-Laser ist die Wirkung nicht ausreichend belegt [3].

Therapie der OM unter Stammzelltransplantation

Die grundsätzlichen Aussagen sind für die OM-Therapie von Patienten unter HSZT ähnlich: Mundpflegeprotokolle

Liste 3: Keine Prophylaxe OM bei HSZT durch folgende Substanzen

Für diese Substanzen (topisch oder systemisch) liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen (Evidenzlevel 5, starker Konsens im Plenum) [3].

- Allopurinol
- Capsaicin
- Glutamin i.v. oder oral
- Honig
- Kamille, Kamillosan
- Kaugummi
- Kefir
- Methadon
- Nystatin
- Pentoxifyllin
- Povidon-Jod
- Rhodiola algida
- Tetrachlorodecaoxid (TCDO)
- Vitamin A
- Vitamin E
- Kombinationen von Vitaminen

Liste 4: Keine Prophylaxe OM bei HSZT durch folgende Substanzen

Für diese Substanzen (topisch oder systemisch) liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen (Evidenzlevel 4) [3]:

- Aciclovir
- chinesische Kräuter
- Clarithromycin
- Colchizin
- Glutamin oral oder in Kombination von oral mit i.v.
- Immunglobuline
- Misoprostol
- Nystatin
- Povidon-Jod
- Propanthelin
- Traumeel S®
- Vitamin A

sollten begleitend zur Therapie der OM fortgeführt werden. Ein spezieller Zusatz wird nicht empfohlen. Eine angemessene Schmerztherapie ist notwendig; Opioide sollten bei Bedarf eingesetzt werden. Für den Low-Level-Laser ist die Wirkung nicht ausreichend belegt. Sucralfat soll nicht verwendet werden, weil es sich als unwirksam gezeigt hat. Für folgende Substanzen ist eine Aussage

nicht möglich: Benzydamin, das H1-Antihistaminikum Diphenhydramin, Mesalazin (5-Aminosalicylsäure) und Prostaglandin E2 [3].

Zusammenfassung

Die S3-Leitlinie ermöglicht jedem Praktiker zwei relevante Verbesserungen im Alltag. Zum einen kann ein Schema erstellt werden, durch das Patienten mit einem Risiko für OM identifiziert, optimal versorgt und angemessen behandelt werden.

Zum anderen erleichtert die S3-Leitlinie, adäquat auf Fragen von Krebspatienten zu bestimmten Substanzen zu reagieren. Der Arzt kann die erfragten Substanzen in der Leitlinie nachschlagen und dem Patienten die entsprechende Empfehlung erläutern. Der einzelne Mediziner erspart sich so die Suche von Publikationen und kann Patienten von Substanzen abraten, die nachweislich keinen positiven Effekt auf Prophylaxe oder Therapie der OM haben.

Literatur:

1. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.0 – November 2016. AWMF-Registernummer: 032/054OL.
2. Sonis ST et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004;100(9 Suppl):1995-2025.
3. Lalla RV et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014;120(10):1453-61.

Autoren

Dr. rer. medic. Patrick Jahn
Dr. med. Dorothea Riesenbeck

Korrespondenzadresse

Dr. med. Dorothea Riesenbeck
Strahlentherapeutische Gemeinschaftspraxis,
P. Reimann/Dr. D. Riesenbeck,
Ärztinnen für Strahlentherapie
Wildermannstr. 21,
45659 Recklinghausen
D.Riesenbeck@servitia.de

Für die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS).
ASORS im Internet: www.asors.de