

MASCC Guidelines 2006 zur Prophylaxe und Therapie der Mukositis bei Tumorthherapie

Mukositis kann als schwere und dosislimitierende Nebenwirkung bei Chemotherapie und Strahlentherapie von Malignomen auftreten. In Ausprägungen von Grad III und IV gefährdet die Mukositis nicht nur das kurative Therapieziel durch möglicherweise notwendige Therapieverschiebungen oder Therapieabbrüche, sondern sie beeinträchtigt auch erheblich die Lebensqualität der Patienten. Außerdem stellt die Mukositis bei neutropenischen Patienten einen zusätzlichen Risikofaktor für eine Sepsis dar, die mit erhöhter Letalität verbunden ist.

Die Pathogenese der Mukositis ist nicht vollständig geklärt. Diagnostik, Therapie und Prophylaxe werden bisher nicht standardisiert durchgeführt und sind hauptsächlich auf die Symptomkontrolle ausgerichtet.

Deshalb wurde die von Januar 1966 bis Mai 2005 erschienene Literatur zum Thema Mukositis von einem Expertengremium der MASCC und der ISOO kritisch evaluiert und auf deren Basis die hier vorliegenden Guidelines für die Therapie und Prophylaxe der Mukositis ausgearbeitet.

Über 500 000 Arbeiten wurden gesichtet und von 36 Experten evaluiert. Das Panel nahm Kontakt zu den Autoren zur Vervollständigung evtl. fehlender Daten bezüglich Mukositis auf. Die Arbeiten wurden von themenbezogenen von einzelnen Arbeitsgruppen ausgewertet und die jeweiligen Guidelines formuliert. Die Arbeiten sind unter www.mascc.org einsehbar.

Das Expertengremium stellte fest, dass Daten zur Mukositis bei Tumorthherapie in vielen Literaturquellen nicht systematisch bzw. unvollständig angegeben sind und dass die Klassifikation der Mukositis nicht einheitlich ist. Durch unterschiedliche Scoring-Systeme wird die Vergleichbarkeit der Daten zusätzlich erschwert.

Daher wird für geplante Studien eine systematische und vergleichbare Dokumentation der Mukositis gefordert.

Die Beurteilung der Literatur erfolgte nach der in Tabelle 1 dargestellten Hierarchie nach Evidenzlevel und Empfehlungsgrad.

Tab. 1: Evidenzgrade, Empfehlungsgrade und Guidelie-Hierarchie	
Evidenzlevel	Quelle
I	Metaanalysen multipler gut geplanter, kontrollierter Studien; randomisierte Studien mit hoher power
II	Mindestens eine gut geplante experimentelle Studie; randomisierte Studien mit geringer power
III	Gut geplante, quasiexperimentelle Studien
IV	Gut geplante nichtexperimentelle Studien
V	Fallberichte
Empfehlungsgrad	
A	Evidenz vom Typ I oder konsistente Daten aus mehreren Typ II-IV Studien
B	Evidenz vom Typ II, III oder IV und im wesentlichen konsistenten Ergebnissen
C	Evidenz vom Typ II,III oder IV aber mit inkonsistenten Ergebnissen

D	Wenig oder keine Evidenz
Guideline-Klassifikation	
Empfehlung	Level I oder Level II Evidenz
Vorschlag	Level III-IV Evidenz bei Panelkonsensus
Keine Guideline möglich	Ungenügende Evidenz oder kein Konsens im Panel bzgl. der Interpretation der Daten

Guidelines Mukositis: Pathogenese und Epidemiologie

Die orale Mukositis folgt einem komplexen Pathomechanismus mit Beteiligung aller Gewebe und Zellen der Mukosa. Es gibt Hinweise auf eine genetische Prädisposition.

Der Schlüssel für effektive Prophylaxe und Therapie ist das Verständnis der Pathogenese.

Das bisherige Mukositismodell ging von einer direkten zytotoxischen Wirkung der Strahlen- und/oder Chemotherapie auf die basalen Epithelzellen und die daraus resultierende gestörte Regeneration, Atrophie und die Ulzeration aus. Neue Untersuchungen zeigen, dass dieser Mechanismus deutlich komplexer ist.

Der Schädigung der Epithelzellen gehen eine Schädigung des Gefäß-Bindegewebssystems und komplexe Reaktionen in allen Mukosabereichen voraus. Die weitere Klärung der Pathogenese auf zellulärer und molekularer Ebene ermöglicht die Prophylaxe der Mukositis bzw. die frühzeitige Intervention.

Das erarbeitete Mukositis-Modell unterscheidet 5 Phasen, welche eng miteinander vernetzt sind. (Tab. 1)

Tab. 2: Phasen der Mukositis
Initiierung
Hochregulierung und Erzeugung von Messenger-Signalen
Signalübertragung und Amplifikation
Ulzeration und Inflammation
Wundheilung

Der Ausprägungsgrad der Mukositis ist abhängig von therapiebedingten, tumorbedingten und patientenindividuellen Faktoren.

Mukositis wird in der Literatur vorwiegend bei Patienten nach Knochenmarktransplantation oder Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich berichtet. Aus der Literatur lassen sich folgende Daten zur Prävalenz ableiten: (Tab. 2-4)

Tab. 3: Therapiebedingte Risikofaktoren der Mukositis	
Substanz	Risiko der Grad 3-4 Mukositis (%)
Anthrazykline	
+Cyclophosphamid	10
+ Cyclophosphamid +5-FU ¹	9
+Docetaxel +5FU	66
Taxane	
Docetaxel	13
Docetaxel+RTX ²	98
Docetaxel+5FU	46
Docetaxel+Platin	2

Docetaxel+Platin+RTX	20
Paclitaxel	3
Paclitaxel+RTX	48
Paclitaxel+5FU+RTX	75
Paclitaxel+Platin+RTX	60
Platin	3
Platin+RTX	11
Oxaliplatin+RTX	31
Platin+Taxane+RTX	64
Platin+MTX ³ +Leukovorin	18
5 FU Dauerinfusion	14
5 FU+Platin+RTX	38
5 FU+Leukovorin+Taxane	41
Irinotecan+5FU+ RTX	36
Irinotecan+5FU+Platin	9
Sonis et al, Cancer 2004 Vol 100(9):1995-2025	
¹ 5-FU = 5-Fluorouracil	
² RTX = Bestrahlung	
³ Mtx = Methotrexat	

Tab. 4 : Therapie oder Tumorart	Risiko der G3-4 Mukositis (%)
Knochenmarktransplantation (Erwachsene)	
Knochenmarktransplantation +TBI ¹	64
KMT /Busulfan	52
Knochenmarktransplantation (Kinder)	
Knochenmarktransplantation +TBI	42
KMT/ Busulfan	27
ALL (Akute lymphatische Leukämie)	34
AML (Akute myeloische Leukämie)	12
CML (Chronische myeloische Leukämie)	7
NHL (Non- Hodgkin-Lymphom)	15
Mammakarzinom	8
Kolorektales Karzinom	6
Ösophagus-Karzinom	46
Gastrointestinale Tumoren	53
Kopf-Hals-Tumoren	42
Mesotheliom	20
Ovarialkarzinom	7
Prostatakarzinom	14
Rektum-Ca	8
Kleinzelliges Bronchial-Ca	9
Sonis et al, Cancer 2004 Vol 100(9):1995-2025	
¹ TBI = Ganzkörperbestrahlung	
² KMT= Knochenmarkstransplantation	

Tab. 5 : Strahlentherapie	Risiko für Grad 3-4 Mukositis (%)
Konventionelle RTX im HNO-Bereich	>50
Konventionelle RTX Abdomen /Becken	>50
Akzelerierte RTX im HNO-Bereich	70-90

Guidelines Mukositis: Prophylaxe und Therapie

Neben der Klärung der Pathogenese und Ätiologie wurden Empfehlungen für die Prophylaxe und Therapie der Mukositis ausgesprochen und Guidelines für die klinische Praxis erstellt. Die Mehrzahl der Studien enthielt Daten zur oralen Mukositis, zur gastrointestinalen Mukositis lagen weniger Angaben vor. Die Guidelines unterscheiden sich für beide Formen der Mukositis und werden gesondert aufgeführt.

Guidelines für die orale Mukositis

A. Basispflege

1. Basis-Mundpflege

Aus der Literatur lässt sich keine Evidenz der Bedeutung der Basis-Mundpflege ableiten, wobei auch nicht klar definiert wird, was diese beinhaltet. Das Expertengremium betont, dass die Basis-Mundpflege nicht systematisch evaluiert wurde. An der Notwendigkeit der subtilen Mundpflege unter Therapie kann kein Zweifel bestehen, insbesondere im Hinblick auf die Kariesprophylaxe und Minimierung der Folgewirkungen wie z.B. Gingivitis. Es wird eine Basis-Mundpflege mit weicher Zahnbürste, die regelmäßig erneuert wird, vorgeschlagen..

Evidenzlevel IV, Empfehlung Grad D

2. Mundpflege-Protokolle und Patientenanleitung

Evidenzlevel III, Empfehlung Grad B

Das Expertengremium schlägt die Ausarbeitung von Mundpflegeprotokollen vor. Die Protokolle sollten Pflegepersonal, Patienten und seine Familie einbeziehen.

3. Symptomatische Therapie

Die symptomatische Therapie beinhaltet vorwiegend die Schmerztherapie. Eine ausreichende Schmerztherapie entsprechend der WHO-Guidelines wird empfohlen, beginnend mit topischen Analgetika bis hin zur Opioidtherapie.

a. Systemische Analgesie

Evidenzlevel I, Empfehlung Grad B

Die patientenkontrollierte Morphintherapie ist die Schmerztherapie der Wahl bei Mukositis unter Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation

b. Topische Analgesie

Benzydamin und Morphin können erwogen werden.

B. Mukositisprophylaxe unter Strahlentherapie

1. individuelle 3-D-Bestrahlungsplanung und Mittelblock

führt zu einer besseren Schonung der Mundschleimhäute
Evidenzlevel II, Empfehlung Grad B

2. Benzydamin

Evidenzlevel I, Empfehlung Grad A

Benzydamin wird topisch angewandt, zeigt einen antiinflammatorischen, analgetischen und antimikrobiellen Effekt. Randomisierte kontrollierte klinische Studien belegen eine Reduzierung der Frequenz und Intensität der Ulzerationen und Schmerzen bei radiogener Mukositis. Der Einsatz von Benzydamin wird empfohlen.

3. Chlorhexidin

Wird in vielen Kliniken bei Mukositis empfohlen, aus der Literatur lässt sich kein Vorteil für Chlorhexidin gegenüber anderen Substanzen ableiten. Das Expertengremium empfiehlt, Chlorhexidin nicht für die Prophylaxe der Mukositis einzusetzen.

4. Sucralfat oder antiinfektive Pastillen haben keinen Vorteil gegenüber Placebo gezeigt. Das Expertengremium empfiehlt, diese Substanzen nicht für die Prophylaxe der Mukositis einzusetzen.

C. Mukositisprophylaxe unter Chemotherapie

1. Kryotherapie
Evidenzlevel II, Empfehlung Grad A für die Kryotherapie bei 5-FU-Bolus-Gabe
Es wird empfohlen, dass Patienten über 30 Minuten Eiswürfel lutschen, beginnend 5 min. vor der 5-FU-Bolus-Applikation.
Für die Kryotherapie unter Edatrexat-Bolusgabe ergibt sich ein Evidenzlevel IV mit Grad B Empfehlung
2. Aciclovir
Der routinemäßige Einsatz von Aciclovir zur Mukositisprophylaxe wird nicht empfohlen
Evidenzlevel II Grad B

D. Mukosistherapie unter Chemotherapie (außer Hochdosisprotokolle)

1. Chlorhexidin
Chlorhexidin wird nicht zur Therapie der manifesten oralen Mukositis empfohlen und ist anderen Substanzen nicht überlegen
Evidenzlevel II Empfehlung Grad A

E. Mukositisprophylaxe unter Hochdosis-Chemotherapie

1. KGF:
Das Expertengremium empfiehlt zur Mukositisprophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, die eine Hochdosis-Chemotherapie mit Ganzkörperbestrahlung und autologer Stammzelltransplantation erhalten die Gabe von KGF 1 (Palifermin) in einer Dosierung von 60µg/kg/d 3, beginnend 3 Tage vor der Konditionierung bis 3 Tage nach der Transplantation.
Evidenzlevel I, Empfehlung Grad A.
2. Kryotherapie
Das Panel schlägt zur Prophylaxe der oralen Mukositis bei Patienten unter Hochdosis-Melphalan-Therapie die Kryotherapie vor.
3. Pentoxifyllin
Pentoxifyllin wird zur Mukositisprophylaxe bei Stammzelltransplantation nicht empfohlen
Evidenzlevel II Grad B
4. Lasertherapie
In erfahrenen Zentren wurde die Minimierung der Mukositis und Schmerzsymptomatik unter Hochdosis-Chemotherapie oder Chemo-Radiotherapie vor Knochenmarktransplantation durch Lasertherapie gezeigt.
Weitere Studien zur Wertigkeit der Lasertherapie sind erforderlich. Die Lasertherapie setzt Erfahrung voraus, der Effekt ist anwenderabhängig.

Guidelines zur Prophylaxe und Therapie der gastrointestinalen Mukositis

A. Prophylaxe unter Strahlentherapie

1. Amifostin
Amifostin kann in einer Dosierung von mindestens 340 mg/m²/d die radiogene Proktitis unter Standard-Radiotherapie bei Rektumkarzinom minimieren.
Evidenzlevel III, Empfehlung Grad B

2. Sulfasalazin
Die Gabe von 2x500 mg Sulfasalazin p.o. minimiert die Inzidenz und Schwere der radiogenen Enteritis
Evidenzlevel II Grad B
3. Sucralfat
zeigt keine prophylaktische Wirkung unter Radiotherapie, im Gegenteil, die Nebenwirkungen waren unter Sucralfat schwerer,
Evidenzlevel I Grad A
4. 5-ASA, Mesalazin, Olsalazin
zeigen keine prophylaktische Wirkung unter Radiotherapie, die gastrointestinalen Nebenwirkungen waren unter diesen Substanzen schwerer. Diese Substanzen sind kontraindiziert
Evidenzlevel I Grad A

B. Therapie der radiogenen Mukositis

1. Sucralfat-Einläufe
werden zur Therapie der chronischen radiogenen Proktitis bei Patienten mit rektalen Blutungen empfohlen.
Evidenzlevel II Grad A
2. zum Wert der Laserkoagulation, Elektrokoagulation, hyperbaren Oxygenierung und Formalintherapie ist derzeit noch keine Aussage möglich

C. Prophylaxe der gastro-intestinalen Mukositis unter Chemotherapie (keine Hochdosisprotokolle)

1. Ranitidin, Omeprazol
werden zur Prophylaxe bei Chemotherapie mit CMF empfohlen
Evidenzlevel II Grad A
2. Octreotide
werden bei Versagen von Loperamid in einer Dosierung von 100 µg s/c 2xtgl. empfohlen
Evidenzlevel II Grad A
3. Glutamin
Wegen erhöhter Toxizität wird die parenterale Gabe von Glutamin nicht empfohlen.

D. Prophylaxe der gastrointestinalen Mukositis unter Radio-Chemotherapie

1. Amifostin
wird für die Prophylaxe der Ösophagitis unter Radio-Chemotherapie empfohlen
Evidenzlevel III Grad C

In Tabelle 6 sind die Substanzen bzw. Methoden zur Prophylaxe und Therapie der Mukositis, die von dem Expertengremium empfohlen werden zusammengefasst.

Tabelle 6: Empfehlungen des Panels für die Prophylaxe bzw. Therapie der Mukositis		
Substanz/Methode	Indikation	Evidenzlevel/Grad
KGF 1 (Palifermin)	Prophylaxe der Mukositis unter Hochdosis-Chemotherapie mit Ganzkörperbestrahlung und autologer Knochenmarktransplantation	I A
Patientenkontrollierte Morphintherapie	Symptomatische Therapie bei Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation	I A
3-Dimensionale Bestrahlungsplanung	Minimierung der Mukositis unter RTX	II B

Benzydamin	Prophylaxe der radiogenen Mukositis	I A
Kryotherapie	Prophylaxe bei 5 FU Bolusgabe	II A
Lasertherapie	Mukositis unter Hochdosis-Chemotherapie oder Radio-Chemotherapie	II B
Ranitidin, Omeprazol	Prophylaxe unter Chemotherapie (CMF)	II A
Octreotid	Prophylaxe der gastro-intestinalen Mukositis unter Chemotherapie	II A

In weiteren randomisierten kontrollierten Studien muß der Wert der neuen Substanzen geklärt werden. Diese Studien sollten auf Empfehlung des Panels im Kontrollarm zumindest ein standardisiertes Mundpflegeprogramm und eine standardisierte Analgesie beinhalten. Um eine Vergleichbarkeit der Daten zu ermöglichen, ist ein einheitliches Scoring-System erforderlich.

Das Expertengremium ermutigt zu Studien zur Mukositisprophylaxe und –therapie in der pädiatrischen Onkologie.

Zusammenfassend wurden nach Durchsicht der Literatur der vergangenen 35 Jahre die Daten zur Ätiologie und zum Pathomechanismus der Mukositis aktualisiert, ein komplexes Mukositis-Modell vorgestellt und Guidelines für die klinische Praxis zur Prävention und Therapie der oralen und gastro-intestinalen Mukositis erarbeitet.