



Fortbildungsreihe Supportivtherapie, Folge 36

Mukositis-Guidelines



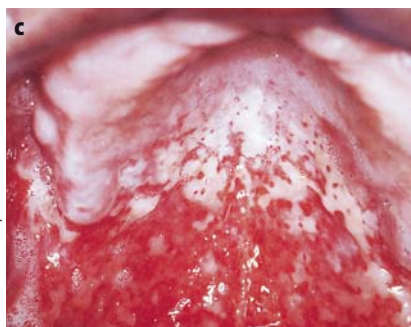
Die Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) hält Ihren Jahreskongress gemeinsam mit der International Society for Oral Oncology (ISOO) wechselseitig in den USA und in Europa ab. Nach dem Kongress in Berlin im Jahr 2003 fand die diesjährige Tagung im Juni in Miami, Florida statt. Ein wichtiger Programmpunkt war die Vorstellung neuer Leitlinien, wie zum Beispiel der ersten Therapierichtlinien zur Mukositis.

Dieser 16. MASCC-Jahreskongress verdeutlichte erneut, dass die Supportivtherapie – „Supportive Care“ – nicht nur palliative Fragestellungen umfasst. Sie hat sich vielmehr zu einer eigenständigen vielschichtigen Disziplin entwickelt und nur die Ausschöpfung supportiver Maßnahmen ermöglicht eine optimale Tumortherapie. Die Supportivtherapie beschäftigt sich einerseits mit patientenorientierten Fragestellungen wie Befindlichkeit und Lebensqualität, andererseits mit medizinischen Fakten wie Verbesserung der Heilungschancen durch Schaffen eines möglichst guten Gesundheitsstatus des Patienten und dem Management möglicher therapiebedingter Nebenwirkungen. Sie beleuchtet zudem Probleme der betreuenden Angehörigen, Ärzte, Pflegenden und die Kommunikation aller Beteiligten. Eine so komplexe Therapie ist nur durch eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit der verschiedenen Fachgruppen und eine gut funktionierende Kommunikation aller Beteiligten möglich.

Internationale Interdisziplinarität

Aus allen fünf Kontinenten stammten die 413 Teilnehmer. Verschiedenste Fachdisziplinen waren vertreten. Ärzte, Apotheker, Zahnärzte, Pflegekräfte, Psychoonkologen und Sozialarbeiter diskutierten in angenehmer und konstruktiver Atmosphäre in 3 Plenarsitzungen, 15 wissenschaftliche Sitzungen, 11 Satellitensymposien und 13 Studiengruppenmeetings über die wesentlichen Gebiete

der Supportivtherapie in der Onkologie und Neuerungen der Supportiv-Forschung. Abgerundet wurde das wissenschaftliche Programm durch eine Posterausstellung.



© D. Riesenbeck, Münster

Die Interdisziplinarität spiegelt sich auch in den Leitlinien wider. Hier bringen sich die verschiedenen Fachgesellschaften aktiv ein. Dies zeigt sich auch in den Guidelines zur Prophylaxe und Therapie der Mukositis.

Die Mukositis-Guidelines

Die Mukositis ist eine schwere und oft dosislimitierende Nebenwirkung sowohl der Chemo- als auch der Strahlentherapie. Bei einem WHO-Schweregrad 3/4 beeinträchtigt sie die Lebensqualität der Patienten erheblich und nicht selten ist das kurative Ziel einer Behandlung durch Unterbrechungen oder Abbruch der Therapie gefährdet. Bei neutropenischen Patienten wird die Mukositis als Risikofaktor für eine Sepsis mit erhöhter Letalität angesehen. Die Pathogenese der Mukositis ist bis heute nicht vollständig geklärt. Auch waren Prophylaxe, Diagnostik und Therapie bislang nicht standardisiert und vorwiegend auf die Symptomkontrolle ausgerichtet. Mit den Leitlinien bietet die MASCC erstmals eine Orientierung.

Zur Erarbeitung der Guidelines evaluierten 36 Experten des MASCC und der ISOO mehr als 500.000 Publikationen aus den Jahren 1966 bis 2002 und werteten diese kritisch. Auf Basis dieser Daten wurden sowohl Leitlinien zur Prophylaxe als auch zur Therapie der Mukositis erarbeitet. Allerdings erschwerten Unterschiede in den Scoring-Systemen und in der Klassifikation der Mukositis in den vorliegenden Publikationen die Vergleichbarkeit der Daten. Für zukünftige Studien wird daher eine systematische und vergleichbare Dokumentation der Mukositis gefordert. Neue Entwicklungen und Studien nach 2002

Mukositis stellt eine gefürchtete Komplikation sowohl bei Chemo- als auch bei Strahlentherapie dar, die sich unbehandelt rasch verschlimmert von Grad 1 (a) zu Grad 2 (b) und Grad 3 (c).

Tabelle 1: Risikofaktoren der Mukositis

abhängig vom CT-Regime	Risiko der Grad 3/4 Mukositis (%)
Anthrazykline	
+ Cyclophosphamid	10
+ Cyclophosphamid + 5-FU	9
+ Docetaxel + 5FU	66
Taxane	
Docetaxel	13
Docetaxel + RTX	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-haltige Regime	
Platin + RTX	11
Oxaliplatin + RTX	31
Platin + Taxane + RTX	64
Platin + MTX + Folsäure	18
5 FU Dauerinfusion	14
5 FU + Platin + RTX	38
5 FU + Folsäure + Taxane	41
Irinotecan + 5FU + RTX	36
Irinotecan + 5FU + Platin	9
abhängig von der Therapie oder der Tumorart	
Knochenmarktransplantation (Erwachsene)	
Knochenmarktransplantation +TBI	64
KMT /Busulfan	52
Knochenmarktransplantation (Kinder)	
Knochenmarktransplantation +TBI	42
KMT/ Busulfan	27
ALL	34
AML	12
CML	7
NHL	15
Mammakarzinom	8
Kolorektale Karzinome	6
Ösophaguskarzinom	46
Gastrointestinale Tumoren	53
Kopf-Hals-Tumoren	42
Mesotheliom	20
Ovarialkarzinom	7
Prostatakarzinom	14
Rektumkarzinom	8
Kleinzelliges Bronchialkarzinom	9
unter der Strahlentherapie	
Konventionelle RTX im HNO-Bereich	>50
Konventionelle RTX Abdomen/Becken	>50
Akzelerierte RTX im HNO-Bereich	70-90

(Sonis et al, Cancer 100 [2004]: 1995-2025)

finden sich methodisch bedingt in dieser ersten Version der Guidelines noch nicht wieder. Die Mehrzahl der Studien enthielt Daten zur oralen Mukositis, weniger Angaben lagen zur gastrointestinalen Mukositis vor. Neben Klärung der Pathogenese und Ätiologie wurden Empfehlungen für die Prophylaxe und Therapie der Mukositis ausgesprochen und Guidelines für die klinische Praxis erstellt. Die Guidelines unterscheiden sich für beide Formen der Mukositis und werden gesondert aufgeführt.

Aus dieser systematischen Analyse der Daten resultierten zwei Publikationen: eine zur Pathogenese, Morbidität und Epidemiologie der Mukositis und eine praktische Guideline zur Prophylaxe und Therapie der oralen und gastrointestinalen Mukositis. Beide wurden im Mai 2004 in „Cancer“ veröffentlicht (Cancer 100 (S9): 1995–2046) und sind online unter www.mascc.org verfügbar.

Verständnis der Pathogenese wesentlich

Das Verständnis der Pathogenese der Mukositis ist Grundlage für eine effektive Prophylaxe und Therapie. Die Mukositis wurde bisher durch direkte zytotoxische Wirkung der Strahlen- oder Chemotherapie auf die basalen Epithelzellen und die daraus resultierende gestörte Regeneration, Atrophie und Ulzeration erklärt. Neue Untersuchungen zeigen, dass dieser Mechanismus deutlich umfassender ist.

Die orale Mukositis folgt einem komplexen Pathomechanismus mit Beteiligung aller Gewebe und Zellen der Mukosa. Es gibt Hinweise auf eine genetische Prädetermination. Der Schädigung der Epithelzellen gehen eine Schädigung des Gefäß-Bindegewebssystems und Reaktionen in allen Mukosabereichen voraus. Die weitere Klärung der Pathogenese auf zellulärer und molekularer Ebene ermöglicht die frühzeitige Intervention und Prophylaxe der Mukositis.

Das erarbeitete Mukositis-Modell unterscheidet 5 Phasen, die eng miteinander vernetzt sind.

- ▶ Initiierung
- ▶ „Up“-Regulierung und Generierung von Messenger-Signalen
- ▶ Signalisierung und Amplifikation
- ▶ Ulzeration und Entzündung
- ▶ Wundheilung



Sonis et al. beschreiben den Grad der Mukositis als abhängig von therapiespezifischen Faktoren aber auch von der Art des Tumors. Auch Patienten-bedingte Faktoren haben ebenso einen Einfluss. Besonders ausgeprägt ist die Mukositis bei Patienten nach Knochenmarktransplantationen oder nach Strahlentherapie +/- Chemotherapie im Kopf-Hals-Bereich (vergl. Tabelle 1).

Prophylaxe und Therapie der oralen Mukositis

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 Panel betont, dass diese 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 beispielsweise Gingivitis.
2. *Mundpflege-Protokolle und Patientenanleitung*: In 3 randomisierten Studien wurde eine Reduzierung der Mukositis durch professionell angeleitete Mundpflege beschrieben, lediglich in 1 Studie fand sich kein Vorteil. (Evidenzlevel III B)
3. *Symptomatische Therapie*: Die symptomatische Therapie beinhaltet vorwiegend die Schmerztherapie. Eine ausreichende Schmerztherapie entsprechend den WHO-Guidelines wird empfohlen, beginnend mit topischen Analgetika bis zur Opioidtherapie.
 - a. *Systemische Analgesie*: Die patientenkontrollierte Morphintherapie ist die Schmerztherapie der Wahl bei Mukositis unter Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation. (Evidenzlevel I B)
 - b. *Topische Analgesie*: Benzydamin und Morphin können erwogen werden.

Mukositisprophylaxe unter Strahlentherapie

1. *Individuelle 3-D-Bestrahlungsplanung*: führt zu einer besseren Schonung der Mundschleimhäute. (Evidenzlevel II B)

2. *Benzydamin*: Benzydamin wird topisch angewandt, zeigt einen antiinflammatorischen, analgetischen und antimikrobiellen Effekt. Randomisierte kontrollierte klinische Studien belegen eine Reduzierung der Frequenz und Intensität der Ulcerationen und Schmerzen bei radiogener Mukositis. (Evidenzlevel I A)
3. *Chlorhexidin* wird in vielen Kliniken bei Mukositis empfohlen. Aus der Literatur lässt sich kein Vorteil für Chlorhexidin gegenüber anderen Substanzen ableiten.

Mukositisprophylaxe unter Chemotherapie

1. *Kryotherapie*: Es wird empfohlen 5 min. vor der 5-FU-Bolus-Applikation beginnend für 30 min. Eiswürfel zu lutschen. (Evidenzlevel II A für die Kryotherapie bei 5-FU-Bolus-Gabe; für die Kryotherapie unter Edatrexat-Bolusgabe ergibt sich ein Evidenzlevel IV B)
2. *Acyclovir*: Der routinemäßige Einsatz von Acyclovir zur Mukositisprophylaxe wird nicht empfohlen. (Evidenzlevel II B)
3. *Chlorhexidin*: Chlorhexidin wird nicht zur Therapie der manifesten oralen Mukositis empfohlen und ist anderen Substanzen nicht überlegen. (Evidenzlevel II A)

Mukositisprophylaxe unter Hochdosis-Chemotherapie

1. *Pentoxifyllin* wird nicht zur Mukositisprophylaxe bei Stammzelltransplantation empfohlen. (Evidenzlevel II B)
2. *Lasertherapie*: In erfahrenen Zentren wurde die Minimierung der Mukositis und Schmerzsymptomatik unter Hochdosis-Chemotherapie oder Chemo-Radiotherapie vor Knochenmarktransplantation durch Lasertherapie gezeigt. (Evidenzlevel II B)

Prophylaxe und Therapie der gastrointestinalen Mukositis

Prophylaxe unter Strahlentherapie

1. *Sulfasalazin* Die Gabe von 2 x 500 mg Sulfasalazin p.o. minimiert die Inzidenz und Schwere der radiogenen Enteritis. (Evidenzlevel II B)
2. *Sucralfat* zeigt keine prophylaktische Wirkung unter Radiotherapie, im Ge-

1/3

Anzeige

Tabelle 2: Substanzen bzw. Methoden zur Prophylaxe und Therapie mit nachgewiesener Evidenz.

Substanz/Methode	Indikation	Evidenzlevel/Grad
Mundpflegeprotokolle	Prophylaxe	III B
Patientenkontrollierte Morphintherapie	Symptomatische Therapie bei Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation	I A
3-dimensionale Planung der Strahlentherapie	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
Sulfasalzin	Prophylaxe der radiogenen Enteritis	II B
Sucralfat Klyisma	Therapie der radiogenen Proktitis	III B
Ranitidin, Omeprazol	Prophylaxe unter Chemotherapie (CMF)	II A
Octreotid	Prophylaxe der gastro-intestinalen Mukositis unter Chemotherapie	II A
Amifostin	Prophylaxe der Ösophagitis unter Radio-Chemotherapie	III C

genteil, die Nebenwirkungen waren unter Sucralfat schwerer. (Evidenzlevel I A)

3. 5-ASA, Mesalazin, Olsalazin zeigen keine prophylaktische Wirkung unter Radiotherapie, die gastrointestinalen Nebenwirkungen waren unter diesen Substanzen schwerer. (Evidenzlevel I A)

Therapie der radiogenen Mukositis

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

Prophylaxe unter Chemotherapie (keine Hochdosisprotokolle)

1. *Ranitidin und Omeprazol* werden zur Prophylaxe unter Chemotherapie mit CMF empfohlen. (Evidenzlevel II A)
2. *Octreotide* werden bei Versagen von Loperamid in einer Dosierung von 100 µg s. c. 2-mal täglich empfohlen. (Evidenzlevel II A)

Prophylaxe unter Radio-Chemotherapie

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

Neue Substanzen

Eine Vielzahl weiterer Substanzen mit potentiell prophylaktischer oder therapeutischer Wirkung auf die Mukositis, konnten in den Guidelines aufgrund der derzeit noch ungenügenden Datenlage nicht berücksichtigt werden. So wurden in den vergangenen Jahren Studien zum keratinozytären Wachstumsfaktor KGF-2 (Repifermin) veröffentlicht, die auf eine effektive Prophylaxe hoffen lassen. Die vorliegenden Daten zu L-Glutamin und Gelclair® lassen eine Bewertung derzeit noch nicht zu. In weiteren randomisierten kontrollierten Studien muss nun der Stellenwert dieser neuen Substanzen geklärt werden. Alle 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. Für zukünftige Studien wurde

Ankündigung

Das 17. Internationale Symposium **Supportive care in Cancer** von MASCC und ISOO finden vom 30.6–2.7.2005 in Genf/Schweiz

Weitere Informationen über:

Debbie Kurth
Tel: 001 (760) 480-2525
Fax: 001 (760) 480-2544
E-Mail: debbiekurth@bsiincorp.com
Internet: www.mascc.org

weiterhin festgehalten, dass Studien zu Radioprotektoren wie Amifostin eine ausreichende Laufzeit beinhalten müssen, um eventuelle tumorprotektive Effekte ausschließen zu können. Die Experten ermutigen außerdem zu Studien zur Mukositisprophylaxe und -therapie in der pädiatrischen Onkologie.

Ausblick

Die Zusammenfassung aktueller Studienergebnisse und Ausarbeitung von praktikablen Guidelines für die Supportivtherapie sowie die Initiierung neuer relevanter Studien innerhalb der MASCC-Studiengruppen ist eine wesentliche Aufgabe des MASCC und, wie der Kongress 2004 gezeigt hat, innerhalb der Strukturen dieser Organisation effektiv möglich.

Autoren:

Prof. Dr. Petra Feyer
Dr. Maria Steingräber
Dr. Petra Ortner

Korrespondenzadresse:

Dr. M. Steingräber
Klinik für Strahlentherapie, Radioonkologie und Nuklearmedizin
Klinikum Neukölln
Rudower Straße 48, 12351 Berlin
Maria.Steingraeber@vivantes.de

Für den Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO) innerhalb der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). www.onkosupport.de