

Diplomarbeit

Topische Schmerztherapie der Mucositis

eingereicht von

Stefanie Kathrin Kobald

28.09.1986

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Graz

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Andreas Sandner-Kiesling

und

Dr.med.univ.et scient.med. Helmar Bornemann-Cimenti

Graz, am

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Betreuer Univ. Prof. Dr. Andreas Sandner-Kiesling bedanken, dem es schon während meines Studiums gelang, meine Begeisterung für das Thema Schmerzmedizin zu wecken und der sich für die Betreuung meiner Arbeit bereit erklärte.

Nicht weniger möchte ich meinem Zweitbetreuer Dr. Helmar Bornemann-Cimenti danken. Er stand mir jederzeit mit überaus wertvollen Ratschlägen zur Seite und bemühte sich stets meine Fragen schnell und praktikabel zu beantworten.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern und Großeltern bedanken, die mir meinen Traum, das Medizinstudium, durch ihre finanzielle und seelische Unterstützung erst ermöglicht haben und immer mit einem guten Rat, viel Liebe und Verständnis zur Seite standen. Ein liebes Danke auch meinem Bruder Michael, dem es durch seine liebevolle und aufgeweckte Art gelang, mich von anstrengenden Zeiten abzulenken und Dinge gelassener zu sehen.

Im speziellen möchte ich mich auch bei meinem Lebenspartner Andreas bedanken, der mich während meines ganzen Studiums mit viel Liebe und Geduld begleitete und mir durch gemeinsame Aktivitäten viel Kraft und Energie für mein Studium gab.

Danken möchte ich auch meiner „Schwiegerfamilie“, die immer Verständnis für meine stressigen Zeiten auf der Universität hatten und mich dann umso mehr verwöhnten.

Vielen lieben Dank auch meiner besten Freundin Sandra, die es bestens verstand, mir auf vielen Laufkilometern Mut zu geben und mich zum Lachen zu bringen.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Schmerztherapie der Mucositis stellt im klinischen Alltag eine erhebliche Herausforderung für die behandelnden Ärzte dar. Häufig ist die Mucositis eine schwere dosislimitierende Nebenwirkung bei Chemo- und Strahlentherapie, sowie bei hämatologischen Stammzelltransplantationen. Der Schmerz, der von der Mucositis ausgeht, wird von den Patienten als das am meisten quälende Symptom der gesamten Therapie beschrieben. Nicht selten haben daher hochgradige Mucositisformen bei Tumorpatienten Therapieverschiebungen und -abbrüche zur Folge und gefährden damit das kurative Therapieziel. Eine adäquate Mucositisprophylaxe und konsequente Schmerztherapie sollten oberste Priorität bei Patienten unter Tumortherapie haben. Ziel der topischen Schmerztherapie ist es am schmerzenden Ort selbst zu therapieren und so systemische Nebenwirkungen zu verringern.

Methode: In einer systematischen Literaturrecherche wurde in der elektronischen Datenbank Pubmed im Zeitraum von 1990 bis Dezember 2011 nach geeigneten Artikeln zum Thema der topischen Schmerztherapie gesucht um einen systematischen Überblick über die derzeitigen Therapiemöglichkeiten zu geben.

Ergebnisse: Für die topische Anwendung in der Schmerztherapie der Mucositis erscheinen Opioide, Ketamin, Capsaicin, Doxepin, Anästhetika wie Lidocain und Tetracain, Benzydamin und bestimmte Mundspülungen hilfreich. Nicht empfehlenswert scheint die topische Anwendung von Sucralfat, Chlorhexidin, GM-CSF und Misoprostol.

Diskussion: Die gängigen Therapieempfehlungen zur topischen Behandlung der Mucositis wurden teilweise unzureichend in randomisiert-kontrollierten Studien untersucht und evaluiert. Die Vergleichbarkeit der Daten ist nahezu unmöglich, da unterschiedliche Scoringssysteme für die Mucositis und den Schmerz in den einzelnen Studien verwendet wurden. Zukünftig besteht daher großer Bedarf an weiteren randomisiert kontrollierten Studien zu den einzelnen topischen Anwendungen.

Abstract

Background: The pain therapy of mucositis is a clinical challenge for the attending physicians. The mucositis is often a doselimiting adverse reaction of chemotherapy and radiotherapy as well as hematological stem cell therapy. The pain caused by mucositis is the most distressing symptom for the patients during anti-cancer therapy. Therefore high grades of mucositis developed by tumor patients are quite often responsible for displacement and cessation of therapy and put at risk the completion of the curative therapy. Adequate prophylaxis of mucositis and consistent pain therapy should have first priority for patients under tumor therapy. The aim of topical pain therapy is to attack pain locally at its origin and thus to reduce systemic adverse events.

Methods: A systematic literature search was carried out in the electronic database Pubmed from 1990 to December 2011 to find suitable articles dealing with topical pain therapy and to provide a systematic overview of today's therapeutic options.

Results: Opioids, ketamine, capsaicin, doxepin, anesthetics such as lidocaine and tetracaine, benzydamine and specific mouthwashes appear to be helpful for the topical application in local mucositis pain treatment. However, sucralfate, chlorhexidine, GM-CSF-mouthwashes and misoprostol are not to be recommended for topical application.

Discussion: The current therapeutic recommendations of topical mucositis treatment have not sufficiently been examined and evaluated in randomized-controlled studies. Comparing the published data is impossible, since various scoring systems for mucositis and pain were used in these studies. Further randomized controlled studies on specific topical applications are necessary for valid recommendations in topical mucositis treatment.

Inhalt

Danksagungen	III
Zusammenfassung	IV
Abstract	V
Inhalt	VI
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
1 Allgemeiner Teil	1
1.1 Einleitung	1
1.2 Definition der Mucositis	2
1.3 Manifestation und klinischer Verlauf der oralen Mucositis	2
1.4 Inzidenz der Mucositis	3
1.4.1 Patienten unter Hochdosis Kopf-Hals-Bestrahlung	3
1.4.2 Patienten unter Hämatologischer Stammzellentransplantation	3
1.4.3 Patienten unter Mehrzyklen-Chemotherapie	3
1.5 Pathogenese der Mucositis	4
1.5.1 Fünf Phasen der Mucositis	4
1.5.2 Chemotherapie- versus Radiotherapie induzierte Mucositis	7
1.6 Risikofaktoren für die Entstehung der Mucositis	8
1.6.1 Patientenbezogene Faktoren	8
1.6.2 Therapiebezogene Faktoren	9
1.6.3 Tumorbezogene Faktoren und Co-Morbiditäten	10
1.7 Grade der Mucositis	12
1.8 Therapie der Mucositis	14
1.8.1 Allgemeine Behandlung und Good clinical practice	14
1.8.2 Systemische Schmerztherapie	16
1.8.3 Topische Schmerztherapie	17
1.8.4 Ziel der Arbeit	18
2 Spezieller Teil	19
2.1 Methodik	19
2.2 Ergebnisse	21
2.3 Diskussion	22
2.3.1 Opioide	22

2.3.2	Ketamin.....	27
2.3.3	Capsaicin.....	28
2.3.4	Topisch wirksame Antidepressiva.....	29
2.3.5	Topisch wirksame Lokalanästhetika	30
2.3.6	Mundspüllösungen.....	31
2.3.7	Nichtsteroidale Antirheumatika	37
2.3.8	Wachstumsfaktoren	38
2.3.9	Prostaglandinanaloga	38
3	Conclusio	40
	Literaturverzeichnis	42

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: 1. Phase der Mucositis. Auslösung der reversiblen und irreversiblen DNA-Schäden durch freie Radikale(2)	4
Abbildung 2: 2. Phase der Mucositis. Hochregulierung von Transkriptionsfaktoren zur Aktivierung und Produktion von Nachrichtensignalen(Messenger- und Effektorproteine)(2)	5
Abbildung 3: 3. Phase der Mucositis Tumortherapie erhöht die Apoptoserate und die Signalwirkung mit Start der Entzündungskaskade(TNF- α ,IL-6,IL- β) beginnt(2)6	
Abbildung 4: 4. Phase der Mucositis. Durch Bakterienbesiedelung der zerstörten epithelialen Integrität und Aktivierung von Makrophagen kommt es zu Schmerzen und Funktionsverlust der Mucosa(2)	7

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Therapiebedingte Risikofaktoren der Grad 3-4-Mucositis, bezogen auf die verwendeten therapeutischen Substanzen der Tumorthherapie(2, 14)	9
Tabelle 2: Radiotherapiebedingte Risikofaktoren der Grad 3-4-Mucositis, bezogen auf die bestrahlte Körperregion(2, 14)	10
Tabelle 3: Therapiebedingte Risikofaktoren der Grad 3-4 Mucositisentstehung, bezogen auf die Tumorart (2, 14)	10
Tabelle 4: WHO-Skala für die orale Mucositis, Beschreibung der morphologischen Gegebenheiten unter Mucositis(7, 16).....	12
Tabelle 5: NCI CTCAE-Mucositis-Skala, Beschreibung der symptomatischen Gegebenheiten unter Mucositis(7, 17).....	13
Tabelle 6: Zusammenfassende Tabelle der Mucositis, Morphologie und Symptomatik(18)	13
Tabelle 7: Evidenzlevel, Evidenzgrade und Guidelineklassifikation(14)	19
Tabelle 8 Ergebnisse der Literaturrecherche: Substanzen, die für die topische Schmerztherapie bei Mucositis in der Literatur angeführt werden.....	21

1 Allgemeiner Teil

1.1 Einleitung

Die Schmerztherapie der Mucositis stellt im klinischen Alltag eine erhebliche Herausforderung für die behandelnden Ärzte dar.(1) Tumorpatienten unterlaufen verschiedene Therapieregime, wie Chemo- und Strahlentherapie, sowie hämatologische Stammzelltransplantationen und häufig ist die Mucositis dabei eine schwere dosislimitierende Nebenwirkung. Die Mucositis stellt für die Patienten eine extreme Einschränkung in ihrer Lebensqualität dar.(2) Der Schmerz, der von der Mucositis ausgeht, wird von Tumorpatienten als das am meisten quälende Symptom der gesamten Therapie beschrieben und behindert eine adäquate Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme.(1, 3) Damit verbunden entsteht eine Mangelernährung und es kommt zu einem vermehrten Schwächegefühl des Patienten. Nicht selten haben daher hochgradige Mucositisformen bei Tumorpatienten Therapieverschiebungen und -abbrüche zur Folge und gefährden damit das kurative Therapieziel.(2)

Die Kenntnis einer adäquaten Mucositisprophylaxe und konsequenter Schmerztherapie sollten oberste Priorität für behandelnde Ärzte von Patienten unter Tumortherapie haben.(1)

Die Therapieform der topischen Applikation von Substanzen stellt eine vielversprechende Alternative zur systemischen Schmerztherapie der Mucositis dar. Ziel der topischen Schmerztherapie ist es am schmerzenden Ort selbst zu therapieren und so systemische Nebenwirkungen zu verringern. Hierzu werden bestimmte analgetisch wirkende Substanzen in Form von Mundspüllösungen oder Ähnlichem auf die geschädigte Schleimhaut des Patienten aufgebracht, um lokal am schmerzenden Ort selbst, eine Schmerzlinderung zu erzielen.(4)

Ziel dieser Arbeit ist es, einen systematischen Überblick über die bisher in der Literatur beschriebenen Methoden der topischen Schmerztherapie bei Mucositis zu geben.

1.2 Definition der Mucositis

Als Mucositis werden entzündliche und/oder ulzerierende Schleimhautläsionen des Mundes und/oder Gastrointestinaltraktes bezeichnet.(5, 6)

Ursächlich für eine Mucositis verantwortlich können Infektionskrankheiten, Immunschwächen, Medikamente und als Hauptfaktor Hochdosiskrebstherapien sein.(7)

Entsprechend der betroffenen Strukturen werden verschiedene Begriffe unterschieden.

Die orale Mucositis ist definiert als Entzündung der oralen Schleimhaut, die sich typischerweise als Atrophie, Schwellung, Erythem und Ulzeration präsentiert. Der Begriff Stomatitis bezeichnet jegliche entzündliche Veränderung der oralen Gewebe, einschließlich der Schleimhaut, der Zähne und des Zahnhalteapparats.(8)

Die Mucositis des Verdauungstraktes zeigt sich als eine kontinuierliche Schleimhautverletzung vom Mund bis zum After.(2)

1.3 Manifestation und klinischer Verlauf der oralen Mucositis

Abhängig von der zugrundeliegenden auslösenden Ursache unterscheiden sich die Prädilektionsstellen der Mucositis. Chemotherapie verursacht meist eine orale Mucositis oder Stomatitis in der vorderen Mundhöhle und betrifft in diesem Bereich die Wangenflächen, die Lippen und die lateralen Zungenseiten. Meist ist diese Form der Mucositis weniger stark ausgeprägt und von kürzerer Krankheitsdauer.(9) Hingegen betrifft die radiotherapieinduzierte Mucositis jegliche exponierte Schleimhautstelle, von den Lippen bis zum Ösophagus, welche sich auch in ihrer Ausprägung stärker und Dauer länger erweist.(9)

Häufig zeigt die Mucositis einen typischen zeitlichen Verlauf. Zumeist beginnt sie mit milden fokalen Veränderungen, Blutungen und Schmerzen. Auch nach dem Essen wird ein diffuses Brennen in der Mundhöhle bemerkt.(6) Danach folgen bei schweren Verläufen großflächigere Erytheme, Risse, Entzündung, starker Schmerz, Blutungen und Ulzerationen.(1) Diese sind meist unregelmäßig begrenzt und zeigen zentral Pseudomembranen umgeben von peripheren Arealen mit Erythemen.(6)

Differentialdiagnostisch müssen die orale Candidiasis, das Herpes simplex Virus oder die Graft-versus-Host Krankheit in Betracht gezogen werden.(6)

1.4 Inzidenz der Mucositis

Das Risiko für die Entstehung einer Mucositis im Rahmen einer Tumortherapie hängt von der Grundkrankheit, der Therapieform, der Dosierung und der Zahl der Wiederholungen ab. Entsprechend unterscheiden sich die Inzidenzen.

1.4.1 Patienten unter Hochdosis Kopf-Hals-Bestrahlung

Laut den klinischen Arbeitsrichtlinien 2011 der ESMO (European Society of Medical Oncology) beträgt die Inzidenz für eine orale Grad 3 und 4 Mucositis (lt. WHO-Definition siehe Punkt 1.7.1) für Patienten, die eine Kopf-Hals Bestrahlung mit ca. 6000-7000 Gray erhalten 85%, wobei alle Patienten eine Ausprägung der Mucositis entwickeln.(7)

1.4.2 Patienten unter Hämatologischer Stammzellentransplantation

In Abhängigkeit vom Behandlungsregime, der Intensität und der prophylaktischen Verwendung von Methotrexat kann die Inzidenz für eine Grad 3 oder 4 Mucositis (WHO) bis zu 75% betragen. Das Management der oralen und gastrointestinalen Mucositis ist eine der Hauptaufgaben während der Aplasiephase, da in dieser Phase das Sepsisrisiko in Zusammenhang mit dem Ausmaß des Zusammenbruchs der Schleimhautbarriere und mit der Stärke der Knochenmarkdepression korreliert.(7)

1.4.3 Patienten unter Mehrzyklen-Chemotherapie

Den ESMO 2011 Richtlinien zu Folge führen 5-Fluoruracil (5-FU), Capecitabine und Tegafur zu einer hohen Rate (20-50%) an Mucositis des Verdauungstraktes. Chemotherapie mit Methotrexate und anderen Antimetaboliten führt zu einer 20-60% Rate für eine Mucositis des Verdauungstraktes, abhängig von der gegebenen Dosis pro Zyklus.(7)

Laut einer Arbeit von Wojtaszek tritt unter Chemotherapie in 40% der Fälle eine Stomatitis auf.(10)

1.5 Pathogenese der Mucositis

Historisch wurde die Mucositis als direkte Folge des toxischen Effekts der Chemotherapie oder Radiotherapie auf die Epithelzellen gesehen.(2, 11)

Heute weiß man, dass die Kombination aus behandlungsabhängigen Effekten und der Ausschüttung von Cytokinen zur Atrophie, zum Kollagenzusammenbruch und zur eventuellen Ulzeration der Mucosa führt.(1)

Sonis, der sich intensiv mit der Mucositisentstehung auf zellulärer Ebene beschäftigt, veröffentlichte 2004 zusammen mit einem Expertengremium einen Reviewartikel, in welchem die Mucositisentstehung als ein komplexer Prozess bezeichnet wird, der alle Gewebe und Zellen der Mucosa betrifft.(2)

Zur Veranschaulichung teilte man die Barriereverletzung der Mucosa in **fünf Phasen**, welche ineinandergreifen und von der Einwirkung von Cytokinen, Chemotherapie, oraler Bakterienflora und vom Knochenmark mediiert sind.(1, 2)

1.5.1 Fünf Phasen der Mucositis

Initiation – Auslösung

In dieser ersten Phase brechen freie Radikale DNA Stränge auf und verursachen, dass ein kleiner Anteil an Zellen in schneller Zeit zugrunde geht oder reversible und irreversible DNA-Schäden zurück bleiben.(1, 2)

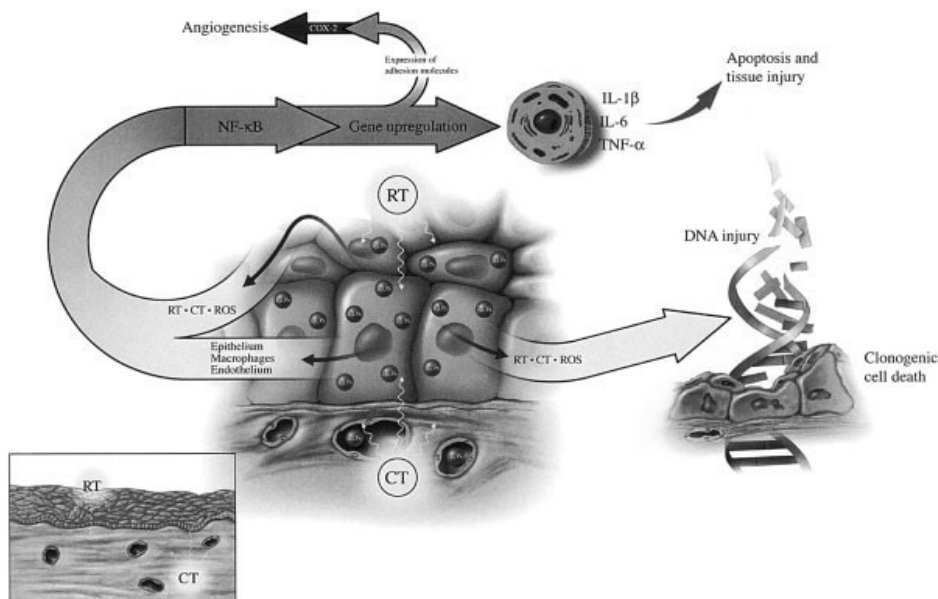


Abbildung 1: 1. Phase der Mucositis. Auslösung der reversiblen und irreversiblen DNA-Schäden durch freie Radikale(2)

Up-Regulation - Aktivierung von Nachrichtensignalen

Nun werden Transkriptionsfaktoren, wie NF- κ B, aktiviert und Gene, die für die Kontrolle der Cytokinsynthese zuständig sind, hochreguliert. Dies verursacht eine zunehmende Produktion von Messenger- und Effektorproteinen.(1, 2)

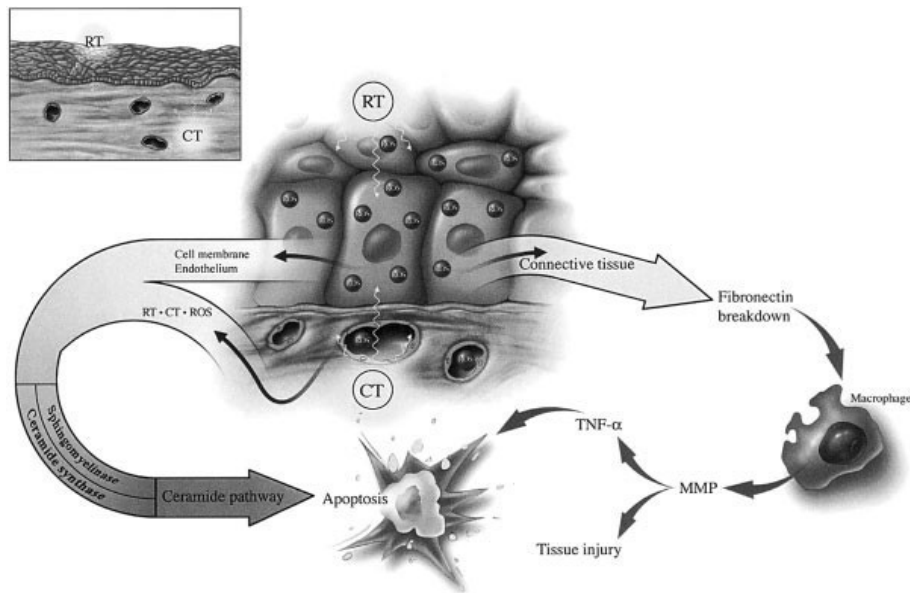


Abbildung 2: 2. Phase der Mucositis. Hochregulierung von Transkriptionsfaktoren zur Aktivierung und Produktion von Nachrichtensignalen (Messenger- und Effektorproteine) (2)

Amplifikation und Signalwirkung

Chemotherapie und oder Strahlentherapie aktivieren Enzyme, die die Apoptoserate erhöhen und zum chemischen „Schlag“ gegen die Mucosa beitragen. Infolgedessen kommt es zu vermehrter Gewebeverletzung und –zerstörung. Die Entzündungskaskade mit proinflammatorischen Cytokinen, wie TNF- α , IL-1 β und IL-6, beginnt.(1, 2)

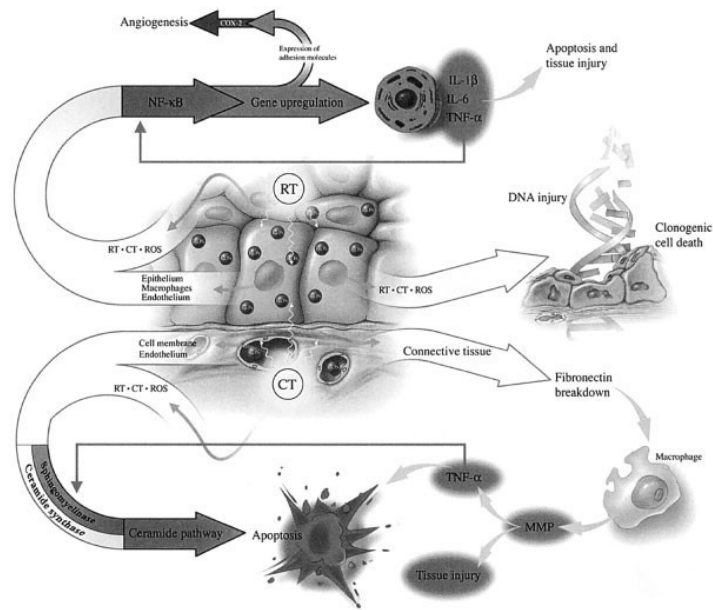


Abbildung 3: 3. Phase der Mucositis Tumorthherapie erhöht die Apoptoserate und die Signalwirkung mit Start der Entzündungskaskade(TNF-α,IL-6,IL-β) beginnt(2)

Ulzeration

Typisch für diese Phase ist, dass die epitheliale Integrität zerstört ist, die Ulzeration bis in die Submucosa reicht und damit einhergehend ein Funktionsverlust und Schmerzen vorherrschen. Weiters stimulieren Zellwandprodukte von besiedelnden Bakterien Makrophagen, die zusätzliche Cytokine entlassen. Eine Bakteriämie und Sepsis ist möglich.(1, 2)

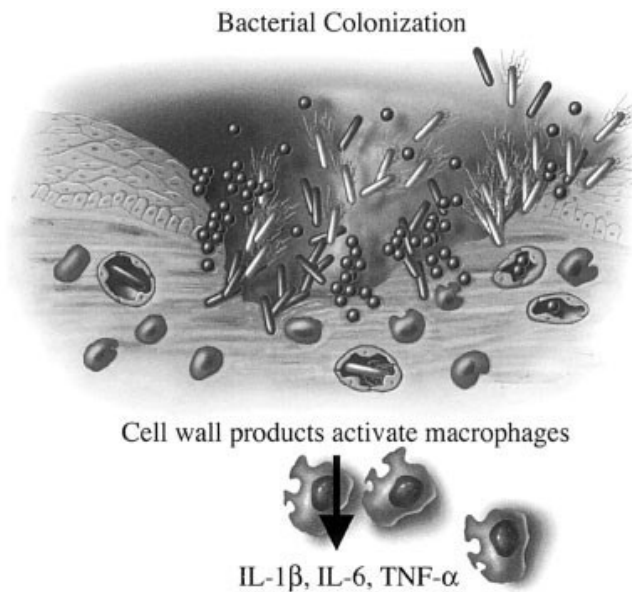


Abbildung 4: 4. Phase der Mucositis. Durch Bakterienbesiedelung der zerstörten epithelialen Integrität und Aktivierung von Makrophagen kommt es zu Schmerzen und Funktionsverlust der Mucosa(2)

Heilung

Die letzte Phase bezieht sich auf die Heilung, die durch ein Signal von der Extrazellulärmatrix gestartet wird. Dies führt zu einer Proliferation, Differenzierung und kompletten Erneuerung der epithelialen Zellen.

Nach diesem Heilungsprozess erscheint die Mucosa normal, jedoch wurde das Mucosaumfeld signifikant verändert. Dies bedeutet, dass der Patient in Zukunft ein erhöhtes Risiko für nochmalige Mucositisepisoden besitzt.(1, 2)

1.5.2 Chemotherapie- versus Radiotherapie induzierte Mucositis

Hinsichtlich der Mucositisentstehung auf zellulärer Ebene weiß man, dass Gemeinsamkeiten zwischen Radiotherapie und Chemotherapie bestehen. Die biologischen Bahnen scheinen jedoch etwas differenziert zu sein.(8)

Chemotherapie wird systemisch verabreicht, wohingegen Radiotherapie eine spezifische Körperregion beeinflusst.(8)

Die Chemotherapie wird über eine kurze Zeit verabreicht, in jenem Fall tritt auch die Mucosaverletzung akut auf. Die Chemotherapie-induzierte-Mucositis entwickelt sich für gewöhnlich innerhalb von vier bis sieben Tagen nach Einleiten der Chemotherapie und erreicht ihren Gipfel meist in zwei Wochen.(8)

Die Radiotherapie hat eine schrittweise klinische Therapieabfolge, welche in klei-

nen Fraktionen über Wochen angelegt wird. Daher beginnt die Radiotherapie-induzierte-Mucositis normalerweise nach kumulativen Dosen von 15 Gray (nach circa 10 Tagen) und erreicht ihre volle Intensität nach 30 Gray, welche Wochen bis Monate dauern kann.(8)

1.6 Risikofaktoren für die Entstehung der Mucositis

Die Entwicklungsfaktoren für die Entstehung einer Mucositis kann man grundsätzlich in patientenbezogene, tumorbezogene und therapiebezogene unterteilen.

Einige Risikofaktoren konnte man schon definitiv festlegen, während hingegen andere als nicht sicher eingestuft werden können.(8, 12)

Eine übersichtliche Zusammenfassung der derzeitigen Evidenz zum Entstehungsrisiko der Grad 3-4 Mucositis bietet die deutsche Übersetzung der MASCC Mucositis Guidelines.(siehe Tabelle 1-3) Auffallend sind die großen Unterschiede der Mucositisentstehung bei den einzelnen eingesetzten Substanzen, Tumoren und Tumortherapieverfahren.

1.6.1 Patientenbezogene Faktoren

Unter die patientenbezogenen Faktoren fallen das Alter, der Body Mass Index (BMI), das Geschlecht, Änderungen in der Speichelproduktion, schlechte Mundgesundheit, Alkohol- und Tabakkonsum und Schleimhautverletzungen.

Der Einfluss des Geschlechts wird kontrovers diskutiert. Die Latter Studie berichtete, dass das weibliche Geschlecht eine höhere Rolle in der Entstehung der Mucositis spielen könnte, wohingegen McCarthy in seinen Ausführungen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede findet.(12, 13)

Zunehmend wurde auch bekannt, dass genetische Faktoren eine Rolle in der Toxizität und Mucositisausprägung spielen.(7-9) Genetische Polymorphismen sind laut Studien in einigen Kohorten für die klinische Ausprägung der Mucositis mitverantwortlich. Zusätzlich wurden genetische Polymorphismen entdeckt, die für die Expression von TNF- α , einem Entzündungsmediator verantwortlich sind und in der Mucositisentstehung unter allogener Stammzelltransplantation eine Rolle spielen. Auch die Verfügbarkeit und Verstoffwechslung von Chemotherapeutika scheint genetisch determiniert zu sein.(8)

Die orale Mikroflora spielt eine untergeordnete Rolle in der Mucositisentstehung, jedoch kann eine durch Bakterien-induzierte Ulzeration zu einer deutlichen Beschwerdezunahme und Verlängerung der Krankheitsdauer führen.(8)

1.6.2 Therapiebezogene Faktoren

Das Mucositisrisiko steht in direktem Zusammenhang mit der Krebstherapiemodalität, der Intensität, dem gewählten Chemotherapeutikum, der Applikationsform, der gewählten Bestrahlungsdosis, dem Bestrahlungsfeld und dem zeitlichen Ablauf.(7-9)

Die Tabellen 1 und 2 zeigen das therapiebedingte Risiko für die Entwicklung einer Grad 3-4 Mucositis bezogen auf verschiedene Chemotherapeutika bzw. unterschiedlich bestrahlte Körperregionen.

Eine Kombinationstherapie, sprich Radiotherapie mit begleitender Hochdosischemotherapie oder umgekehrt, erhöht die Ausprägung schwerer Mucositisgrade (Grad 3 und 4 WHO).

Interessanterweise hat die verbesserte und patientenindividualisierte Radiotherapietechnologie zu keiner signifikanten Reduktion in Inzidenz und Schweregradausbildung der Mucositis geführt.(7)

Tabelle 1: Therapiebedingte Risikofaktoren der Grad 3-4-Mucositis, bezogen auf die verwendeten therapeutischen Substanzen der Tumorthherapie(2, 14)

Substanz	Risiko der Grad 3-4 Mucositis (%)
Anthrazykline+Docetaxel+5 Fluoruracil	66
Docetaxel+Bestrahlung (RTX)	98
Docetaxel+5 Fluoruracil	46
Paclitaxel+Bestrahlung (RTX)	48
Paclitaxel+5 Fluoruracil+Bestrahlung (RTX)	75
Paclitaxel+Platin+Bestrahlung (RTX)	60
Platin+Taxane+Bestrahlung (RTX)	64
5 FU+Leukovorin+Taxane	41
Irinotecan+5 Fluoruracil+Bestrahlung (RTX)	36

Tabelle 2: Radiotherapiebedingte Risikofaktoren der Grad 3-4-Mucositis, bezogen auf die bestrahlte Körperregion(2, 14)

Radiotherapie	Risiko für Grad 3-4-Mucositis
Konventionelle Radiotherapie im HNO-Bereich	>50
Konventionelle Radiotherapie Abdomen/Becken	>50
Akzelerierte Radiotherapie im HNO-Bereich	70-90

1.6.3 Tumorbezogene Faktoren und Co-Morbiditäten

Gehäuft tritt Mucositis bei der Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen, Mamma- und Kolonkarzinomen auf.(Tabelle 3) Geringer ist die Wahrscheinlichkeit bei den Regimen zur Therapie des Lungenkarzinoms.(15) Interessant erscheint auch, dass beispielsweise die akute lymphatische Leukämie ein doppelt so hohes Entstehungsrisiko hat wie das Non-Hodgkin Lymphom.

Neben der Grundkrankheit haben Zusatzerkrankungen, wie zum Beispiel Diabetes mellitus, Addison Krankheit oder eine eingeschränkte Nierenfunktion einen Effekt auf die Mucositis-Entstehung.(8)

Tabelle 3: Therapiebedingte Risikofaktoren der Grad 3-4 Mucositisentstehung, bezogen auf die Tumorart (2, 14)

Tumorart	Risiko der Grad 3-4-Mucositis (%)
Akute lymphatische Leukämie	34
Non-Hodgkin-Lymphom	15
Mammakarzinom	8
Ösophaguskarzinom	46
Gastrointestinale Tumoren	53
Kopf-Hals-Tumoren	42

Mesotheliom	20
-------------	----

1.7 Grade der Mucositis

Im nächsten Abschnitt werden die gängigsten Bewertungsskalen für die Mucositis erläutert.

Die WHO-Skala (Tabelle 4) ermöglicht die Beschreibung der morphologischen Gegebenheiten der Mucositis, während hingegen bei der NCI-Skala (Tabelle 5) eine symptomatische Beschreibung der Mucositis erfolgt. Tabelle 6 zeigt eine Zusammenfassung bzw. Gegenüberstellung beider Skalen.

Tabelle 4: WHO-Skala für die orale Mucositis, Beschreibung der morphologischen Gegebenheiten unter Mucositis(7, 16)

WHO (World Health Organization) - Skala für die orale Mucositis	
Grad 0	keine orale Mucositis
Grad 1	Erythem und „Wund sein“
Grad 2	Ulzerationen vorhanden, Möglichkeit der festen Nahrungsaufnahme gegeben
Grad 3	Ulzerationen, flüssige Nahrung wird benötigt
Grad 4	Ulzerationen, orale Ernährung nicht möglich

Tabelle 5: NCI CTCAE-Mucositis-Skala, Beschreibung der symptomatischen Gegebenheiten unter Mucositis(7, 17)

NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0	
Grad 1	asymptomatisch oder milde Symptome- keine Intervention nötig
Grad 2	mäßige Schmerzen, die nicht mit Nah- rungsaufnahme verbunden sind, modifizier- te Diät indiziert
Grad 3	starke Schmerzen, verbunden mit oraler Nahrungsaufnahme
Grad 4	lebensbedrohliche Konsequenzen, drin- gende Interventionen indiziert
Grad 5	Tod

Tabelle 6: Zusammenfassende Tabelle der Mucositis, Morphologie und Symptomatik(18)

WHO Grad	Schmerzempfindung	Nahrungsaufnahme	Schleimhautveränderungen
0	keine Mucositis		
1	Gelegentlich und gering	Schwierigkeiten bei fester Kost	Fleckförmige Gewebe- und/oder Gefäßveränderungen
2	Zeitweilig und erträglich	Schwierigkeiten bei weicher Kost	Diffuse Gewebe- und/oder Gefäßveränderungen, oberflächliche Geschwürbildung
3	Dauerhaft und stark	Nur flüssige Kost	Tiefe Geschwürbildung
4	Sehr quälend	Keine orale Ernährung	Tiefe Geschwürbildung mit freiliegenden Knochen oder Knorpel

1.8 Therapie der Mucositis

1.8.1 Allgemeine Behandlung und Good clinical practice

Die MASCC (Mucositis Study Group) arbeitete Richtlinien für die Prävention und Therapie der Mucositis für die klinische Praxis aus.(14)

1.8.1.1 Prophylaxe der oralen Mucositis

Die multidisziplinäre Evaluierung der derzeitigen Mundpflegeprotokolle, sowie eine gegebenenfalls interdisziplinäre Entwicklung von systemischen Mundpflegeprotokollen werden von Peterson et al. vorgeschlagen.(6, 7)

Das Verständnis für die einzelnen Pflege- bzw. Präventivmaßnahmen muss verbessert werden. Die Patienten und idealerweise auch die Angehörigen sollten in den Pflegeprozess eingebunden werden.(15)

Patienten sollten vor Beginn der Therapie auf Malnutrition gescreent werden und eine frühe enterale Ernährung über eine Magensonde eingeleitet werden.(15)

Prävention der Radiotherapie-induzierten Mucositis(6, 7)

Die Verwendung von Mittellinienradiationsblöcken und 3D-Radiotherapie zur Reduzierung der Schleimhautverletzung wird empfohlen.(Evidenzlevel I, Grad B)

Definitiv empfohlen wird die Benzylaminmundspüllösung bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren unter moderater Radiotherapie.(Evidenzlevel I, Grad A)

Sucralfat, antimikrobielle Lutschtabletten und Chlorhexidine werden nicht empfohlen.(Evidenzlevel II, Grad B)

Prävention der Standarddosis-Chemotherapie-induzierten Mucositis(6, 7)

Die orale Kryotherapie wird als Präventivmaßnahme bei Patienten unter 5-FU Chemotherapie verwendet.(Evidenzlevel II, Grad A)

Ebenso wird der Kryotherapie nachgesagt, dass sie einen Mucositisrückgang unter Edatrexatbolusdosen-Chemotherapie erreiche.(Evidenzlevel IV, Grad B) Die Anwendung sollte zwischen 20 und 30 Minuten dauern.(8)

Aciclovir und seine Analoga werden, präventiv verwendet, nicht empfohlen.

Prävention der Hochdosischemotherapie-induzierten Mucositis mit oder ohne HSCT(7)

Als Präventionsmaßnahme gilt die Verwendung von Palifermin, dem Keratinozytenwachstumsfaktor 1, bei Patienten nach der Stammzellentransplantation in Verbindung mit Hochdosischemotherapie und Ganzkörperbestrahlung. Angewendet wird Palifermin drei Tage nach der Transplantation.(Evidenzlevel I, Grad A)

Weiters wird die orale Kryotherapie auch unter der Verwendung von Hochdosischemotherapie mit Mephalan empfohlen.(Evidenzlevel II, Grad A)

Einer neueren Therapieform, Low-level-Laser-Therapie (LLLT), wird nachgesagt, dass sie die Inzidenz und den Schmerz der Mucositis bei Patienten unter Hochdosischemo- oder Chemoradiotherapie reduzieren kann.(Evidenzlevel II, Grad B)

1.8.1.2 Mundpflege und Basismaßnahmen

Die Basismundpflege wurde nicht systematisch evaluiert, jedoch besteht laut Expertengremium an der subtilen Mundpflege unter Therapie kein Zweifel. Allerdings wird der Begriff „subtile Mundpflege“ nicht näher erläutert.(14)

Guten Mundhygienepraktiken wird nachgesagt, dass sie Schmerzen reduzieren-, Blutungen und Infektionen verhindern und Zahnkomplikationen vermeiden könnten.(1) Die Basismundpflege mit einer weichen Zahnbürste, die regelmäßig erneuert wird, wird vorgeschlagen.(Evidenzlevel IV, Grad D)(7, 14)

Interdisziplinär erstellte Mundpflegeprotokolle sollten eingeführt werden und vor Beginn der Therapie mit allen Beteiligten besprochen werden. In diesem Bereich hervorzuheben ist die korrekte Patientenanleitung.(7)

Zusätzlich wird der Einsatz von medikamentenfreien Mundspülungen, die vier bis sechsmal täglich angewendet werden sollen, vorgeschlagen.(Evidenzlevel III, Grad B) Alkoholhaltige Mundspülungen sollten vermieden werden.(7)

Auch auf die Lippenpflege mit Fettcreme oder auch Butter sollte geachtet werden.(15)

1.8.2 Systemische Schmerztherapie

Schmerz, orale und gastrointestinale Dysfunktion sind die am öftesten beschriebenen Symptome, die Mucositispatienten, unabhängig vom Schweregrad der Mucositis, beschreiben.(1)

Für Patienten unter Chemo- oder Radiotherapie ist der Schmerz von der oralen Mucositis ausgehend das am meisten quälende Symptom der Therapie.(1, 3, 19)

Die Schmerzqualität der oralen Mucositis wird als brennend, dumpf und reißend-schmerzhaft beschrieben.(1, 20)

Schmerz muss unbedingt in angemessener Weise behandelt werden, um den besten Erfolg für Mucositispatienten zu gewährleisten.(1) Eine adäquate Schmerztherapie sollte nach der WHO-Stufenleiter erfolgen.(1, 21)

Die erste Stufe beinhaltet die Applikation von sogenannten Nichtopioiden wie NSAR, nicht-saure Antipyretika und selektive COX2-Inhibitoren. Meist wird diese Form der Therapie zur Linderung leichter Schmerzen (VAS 3-4) eingesetzt.(22)

Wenn die alleinige Gabe von Nichtopioidanalgetika nicht mehr ausreicht oder bereits initial ein starker Schmerzscore besteht, sollte der Umstieg auf die nächste Stufe erfolgen. Hier bedient man sich der Zugabe eines mittelstarken Opioids, ohne auf das Nichtopioid zu verzichten. Die Leitsubstanz der Stufe 2 ist Tramadol.(22)

Auf der Stufe 3 wird das schwach bis mittelstark wirksame Opioid gegen ein starkwirksames Opioid ersetzt. Der Arzt hat eine Vielzahl an möglichen Substanzen zur Verfügung, diese unterscheiden sich vor allem in ihrer Affinität zu den verschiedenen Rezeptoren(neben den klassischen Rezeptoren teilweise auch NMDA-Rezeptoren, Ionenkanäle etc.), in ihrer Stärke(23) und in ihrem Abbaumodus(24). Der bedeutendste Vertreter ist das Morphin, dieses wird auch als Referenz für alle anderen verwendet.(22)

Die gegenwärtigen klinischen Mucositisrichtlinien empfehlen die Schmerztherapieform der Patienten-kontrollierten Anästhesie (PCA) mit Morphin derzeit nur für je-

ne Patienten, die sich einer hämatopoetischen Stammzellentransplantation(HSCT) unterziehen.(Evidenzlevel I, Grad A)(1)

Transdermal appliziertes Fentanyl ist laut Rosenthal et al. nützlich für Kopf- und Halstumor-Patienten, die Schluckprobleme bei flüssigen Substanzen aufweisen.(9)

Die Stufe 4 umfasst invasive Maßnahmen, das heißt Nervenblöcke, intrathekale Pumpen, Spinal Cord Stimulation, etc..(22) In der momentanen Literatur lässt sich jedoch noch keine Technik und Empfehlung für Mucositis finden.

Von Beginn an sollten adjuvante Medikamente in der Schmerztherapie eingesetzt werden. Adjuvantien sind Medikamente, welche aufgrund ihres Wirkmechanismus chronische Schmerzen lindern können, auch wenn sie keine klassischen Schmerzmedikamente sind.(22)

Da es sich beim Mucositisschmerz hauptsächlich um einen getriggerten Schmerz, der zum Beispiel durch Essensaufnahme entsteht, handelt, stellt sich die Frage inwieweit die retardierte Basisanalgesie einen Erfolg in der Schmerzlinderung erzielen kann. In diesem Bereich scheint die topische Schmerztherapie effizienter.

1.8.3 Topische Schmerztherapie

In den letzten Jahren hat die lokal-topische Applikation in der Schmerztherapie sowohl im wissenschaftlichen, als auch im klinischen Bereich zunehmend Interesse geweckt. Ziel ist es, die Nozizeption oder die Überleitung von sensorischen Afferenzen bereits primär am Ort der Schmerzentstehung zu unterbinden.(25)

Die lokale Zufuhr von Medikamenten kann eine gezieltere und effizientere Möglichkeit der Medikamentenverabreichung bieten als die systemische Verabreichung. Die Hauptvorteile der lokalen Applikation beinhalten reduzierte systemische Nebenwirkungsraten, mehr Effizienz in der Verabreichung, da ein geringerer Anteil im Körper verloren geht.(26) Entsprechend erhöht sich die Patientensicherheit aufgrund nahezu fehlender systemischer Nebenwirkungen, sowie geringerer Wahrscheinlichkeit von Arzneimittelinteraktionen.(25)

Voraussetzung für die topische Anwendung von Medikamenten sind eine gute Zugänglichkeit des schmerzhaften Gebiets, das Vorhandensein eines klinisch relevanten Schmerzes, erkennbare Zeichen eines örtlichen Entzündungsgeschehens, der Ausschluss einer raschen systemischen Absorption und eine hohe potente Wirksamkeit der verwendeten Substanz.(4)

1.8.4 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Diplomarbeit ist, die derzeit verwendeten topischen Schmerztherapeutika für die Behandlung der Mucositis in einer Überblicksarbeit anzuführen und zusammenzufassen. Im Folgenden wird detailliert auf die einzelnen Möglichkeiten der topischen Schmerztherapie eingegangen.

2 Spezieller Teil

2.1 Methodik

Als Grundlage dieser Diplomarbeit diente eine ausführliche Literaturrecherche. Die Informationen für diese Recherche wurden primär aus der wissenschaftlichen Datenbank „PubMed“ des „National Center for Biotechnology Information“ (NCBI) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>) bezogen. Die Suche nach relevanten Artikeln erfolgte mit Kombinationen der Termini „mucositis“ mit „pain management“ beziehungsweise „topical treatment“, sowie mit „lidocaine“, „morphine“, „ketamine“, „mouthwashes“ und „topical opioids“.

Zusätzlich wurden die Literaturlisten der gefundenen Publikationen auf geeignete Sekundärliteratur durchsucht.

Nach der Aufarbeitung der relevanten Publikationen wurden die Inhalte zusammengefasst, in Kapiteln und Themengebieten geordnet und nach den geltenden Richtlinien zitiert, um später im Ergebnisteil verglichen zu werden.

Weiters wurde auch die Internetsuchmaschine „Google“ verwendet, um Informationen zu den einzelnen Handelspräparaten, klinischen Gebrauchsanweisungen einzelner Medikamente und Darreichungsformen zu gelangen. Hierfür wurden Websites auf wissenschaftlicher Basis verwendet, die auch zur Wissensvertiefung und -ergänzung dienten.

Sofern in den Publikationen angeführt, wurden der Evidenzlevel und Empfehlungsgrad zu den einzelnen Substanzen angegeben. Zum besseren Verständnis werden diese nachfolgend genauer erläutert. (siehe Tabelle 7)

Tabelle 7: Evidenzlevel, Evidenzgrade und Guidelineklassifikation(14)

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 1 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 Konsensus im Panel bezüglich der Interpretation der Daten

2.2 Ergebnisse

Insgesamt wurden 65 Arbeiten auf Angaben über die Verwendung von unterschiedlichen Substanzen zur topischen Schmerztherapie bei Mucositis gescreent. In 41 wurden verwertbare Informationen gefunden.

Die untersuchte Literatur enthielt Angaben über die Verwendung von 9 verschiedenen Substanzklassen (Tabelle 8). Die meisten Studien (n=19) beschäftigten sich dabei mit dem Einsatz von Mundspülungen verschiedener Zusammensetzungen bei Mucositis.

Nur 14 der Arbeiten waren randomisierte, kontrollierte Studien (34%). Der Rest waren offene oder unkontrollierte Studien bzw. Fallserien.

Tabelle 8 Ergebnisse der Literaturrecherche: Substanzen, die für die topische Schmerztherapie bei Mucositis in der Literatur angeführt werden.

Substanz	Literaturstelle	Kernaussage
Morphin	(4, 27, 28)	statistisch signifikante Effekte, 2%ige Lösung effektiver als 1%ige
Fentanyl	(29)	Schmerzfreiheit, gute Verträglichkeit
Ketamin	(30, 31)	Trend zur Verbesserung des hartnäckigen Mucositisschmerzes
Capsaicin	(32)	sekundäre Schmerzreduktion durch orale Desensibilisierung; es fehlen Studien zur richtigen Dosierung
Doxepin	(33-36)	es konnte ein Benefit in Longitudinalstudien gefunden werden; randomisiert kontrollierte Studien fehlen
Lokalanästhetika	(37, 38)	Geringe Dauer des schmerzlindernden Effekts; Mangel an randomisiert kontrollierten Studien; Empfehlung in den klinischen Arbeitsrichtlinien
Mundspülungen	(1, 21, 37, 39)	Unklarheit über Effektivität; keine Empfehlung von zusammengesetzten und antimikrobiellen Mundspülungen
Gelclair®	(40-42)	Signifikante Schmerzreduktion

Caphosol®	(39, 43)	Signifikante Reduktion von Dauer, Schwere und Opioidbedarf bei Mucositis
Benzydamin	(1, 44-47)	schmerzreduzierende Wirkung bei Mucositispatienten
GM-CSF	(37, 48, 49)	Widersprüchliche Ergebnisse der Studien, daher keine Empfehlung
Misoprostol	(50)	Keine signifikante Reduktion der Mucositis

2.3 Diskussion

2.3.1 Opioide

2.3.1.1 Historische Daten zur peripheren Opioidanalgesie

In der langen Geschichte des medizinischen Einsatzes von Opioiden gibt es bereits relativ früh einzelne Berichte über topische Anwendungen. So wurden 1774 Opioide von William Heberden zur lokalen Schmerzbehandlung von Hämorrhoiden eingesetzt.(4)

Erst in den 1980er Jahren wurde die Idee der peripheren Opioidanalgesie wieder aufgegriffen und die ersten Studien durchgeführt. Insbesondere die intraartikuläre Injektion von Opioiden wurde dabei als potentes Analgesieverfahren etabliert.(51)

Durch zahlreiche Studien konnte das Verständnis um die periphere Wirksamkeit von Opioiden in den letzten Jahren deutlich vertieft werden. Dies gipfelt beispielsweise in Bestrebungen, Opioide zu synthetisieren, die die Blut-Hirn-Schranke nicht durchdringen und somit selektiv nur auf periphere Rezeptoren wirken können.(52)

2.3.1.2 Periphere Opioidrezeptoren

Alle 3 Typen (μ , κ , δ) von Opioidrezeptoren wurden in sensorischen Neuronen des Spinalganglions nachgewiesen. Transportiert werden die Opioidrezeptoren über axonalen Transport sowohl zentral in das Hinterhorn des Rückenmarks als auch nach peripher in die Nervenendigung primär sensorischer Neurone (A δ und C-Fasern). Zusätzliche periphere Strukturen, in welchen Opioidrezeptoren gefunden werden konnten, sind postganglionäre sympathische Neurone und Immunzellen,

wobei deren Rolle in der Schmerzmodulation noch nicht eindeutig geklärt ist. In ihren pharmakologischen Profilen sind die peripheren den zentralen Opioidrezeptoren sehr ähnlich. Wenn ein Opioid am Rezeptor bindet, führt dies zu einer verminderten Erregbarkeit des sensorischen Neurons und zu einer verlangsamten Fortleitung von Aktionspotentialen. Begleitend zu dieser analgetischen Wirkung führt die Aktivierung von Opioidrezeptoren auf Immunzellen durch peripher applizierte Opioide zu antientzündlichen Effekten durch Hemmung der neurogenen Entzündung und Suppression der Leukozytenfunktion.(4) Der Entzündungsprozess führt nicht nur zu einer Steigerung von Expression, Transport und Akkumulation der peripheren Opioidrezeptoren an den peripheren sensorischen Nervenendigungen, sondern es wird zusätzlich auch die Migration Opioid-enthaltender Immunzellen getriggert. Diese Immunzellen wandern im weiteren Verlauf ins entzündete Gewebe ein und geben endogene Opioidpeptide frei, welche wiederum am peripheren Opioidrezeptor binden und für einen potenten analgetischen Effekt sorgen.(53, 54)

2.3.1.3 Endogene periphere Opioide

In einem Artikel von Oeltjenbruns et al. wird angeführt, dass in PET-Scan Untersuchungen am Menschen, wenn man einen andauernden schmerzhaften Stimulus verursacht, die Ausschüttung endogener Opioidpeptide angekurbelt wird und diese einen radioaktiv markierten Liganden („C-Carfentanil“) von seinen Bindungsstellen im Gehirn verdrängen. Diese Rekrutierung endogener Opioidpeptide kann auch im peripheren Gewebe stattfinden.(4) Zu den Opioid-Peptid exprimierenden Leukozyten zählen T- und B-Lymphozyten, Granulozyten, Monozyten und Makrophagen.(53, 55) Weiters konnten differenzierte Typen der Opioidpeptide, freigegeben von Immunzellen, gefunden werden, welche Beta-Endorphin, Met-Enkephalin und Dynorphin-A enthalten.(53) Beta-Endorphin scheint jedoch in der Antinozizeption und Schmerzkontrolle die dominierende Rolle unter den Opioidpeptiden zu spielen.(53, 56)

2.3.1.4 Entzündung

Eine Gewebeverletzung ist mit einer antiinflammatorischen Antwort, einer Nozizeptoraktivierung und Schmerz verbunden. Wie schon zuvor erwähnt, führt eine lokale Entzündung zu einer gleichzeitigen Sekretion von Schmerzmediatoren wie

Opioidpeptide, Somatostatin, Endocannabinoide und bestimmten Cytokinen.(53)
Das spezifische Milieu im entzündlichen Gewebe ist für eine Aktivierung vorhandener Opioidrezeptoren verantwortlich, was weiters zu einer vermehrten Durchlässigkeit des Perineuriums und damit einem verbesserten Zugang von Opioiden zu den Rezeptoren und zu einem zunehmenden „Sprouting“ der peripheren Nervenendigungen und einer größeren Dichte von Opioidrezeptoren sowie zu einer effizienteren G-Protein-Kopplung am peripheren Opioidrezeptor führt.(4, 53, 57)
Die effektive Zunahme an peripheren Opioidrezeptoren geschieht noch nicht im frühen Inflammationsprozess, jedoch scheint die steigende Anzahl der Rezeptoren in späteren Stadien für eine Verbesserung der Opioideffizienz zu sorgen.(53)

2.3.1.5 Mucositis

Die topische Opioidbehandlung zeigt einen deutlichen Benefit bei der Behandlung der schmerzhaften Mucositis.(4)

2.3.1.6 Morphin

Cerchietti et.al. führte 2002 interessante randomisiert-kontrollierte Studien zur Behandlung von Patienten mit schmerzhafter, chemotherapie-induzierter oraler Mucositis mit einer Spüllösung von 15ml 2%iger Morphinlösung durch. Die Patienten wurden instruiert, die Spüllösung für zwei Minuten enoral zu halten. Wiederholt konnte diese Spülung alle zwei bis drei Stunden durchgeführt werden. Die Autoren fanden eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität, Schmerzdauer und in der Dauer der funktionellen Einschränkung (z.B. Schluckbeschwerden) sowie eine Einsparung von zusätzlichen systemischen Analgetika.

Interessanterweise scheint der analgetische Effekt dosisabhängig, da die 1%ige Morphinlösung weniger effektiv war als die 2%ige Lösung. Dies beruht laut den Autoren höchstwahrscheinlich auf einem peripheren Mechanismus, da die Morphin-Plasma-Konzentrationen negativ waren.(4, 27)

Epstein et al. zitieren die Arbeit von Cerchietti et al. als Anwendungsmöglichkeit der topischen Opioidapplikation, geben aber auch zu bedenken, dass hohe Medikamentenvolumina dafür ausgegeben werden.(44)

In einer Fallberichtserie von Platzer et al. wurde ebenso eine effektive Behandlung des neuropathischen Brennschmerzes bei entzündlichen Haut- und Schleimhautläsionen mit der topischen Applikation von 0,1%igem Morphin-Gel (1mg/ml) zu-

sätzlich zur systemischen Standardschmerztherapie beschrieben. Die Schmerzreduktion betrug zumindest 60%, setzte nach etwa 30-60 Minuten ein und dauerte bis zu 12 Stunden an. Weiters konnte die systemische Standardschmerztherapie reduziert werden. Nebenwirkungen traten keine auf.(4, 57)

In einem Reviewartikel von LeBon et al., der sich mit 19 Artikeln zum Thema topischer Opioidanwendung und deren Effektivität beschäftigte, konnte ebenfalls in den fünf randomisierten Studien eine statistische Signifikanz für die topische Opioidanwendung gefunden werden, jedoch variierten die bewerteten Studien in ihrem Design.(Randomisierte kontrollierte Studien RCT, Fallstudien und Fallserien)(28)

Auch in einem kürzlich erschienenen Artikel von Jelen wird auf die peripher antinozizeptiv und entzündungshemmend vermittelte Wirkung von Opioiden verwiesen. Die topische Anwendung von 0,1%igem Morphin-Gel (1mg/ml) solle eine rasche Schmerzlinderung bei Hautulzera und schwerer oraler Mucositis bewirken.(25)

Schlussendlich wird jedoch deutlich darauf hingewiesen, dass aufgrund derzeit verfügbarer Literatur noch keine eindeutigen Empfehlungen bezüglich Dosierung und klinischer Anwendung gemacht werden können und weitere Studien nötig wären.(28)

2.3.1.7 Fentanyl

Shaiova et al. veröffentlichten 2004 eine randomisierte, doppelblinde Cross-over-Studie über die Verabreichung von oralem transmucosalem Fentanylcitrat (OTFC, Actiq®) an Patienten mit Radiotherapie-induzierter Mucositis WHO-Grad 3 oder 4. Fentanyl, ein potentes Opioidanalgetikum wurde 14 Patienten als OTFC in einer Lutschtablette entweder als süßlich schmeckende Tablette oder als Pulverform vor der Radiotherapie verabreicht. Insgesamt enthielt jede Lutschtablette 200µg Fentanyl, welche sich typischerweise innerhalb von 15 Minuten aufgelöst hatte. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der OTFC-Toleranzentwicklung, der Patientenpräferenz oder des Schmerzscores. Beide Darreichungsformen wurden gut toleriert und es zeigten sich keinerlei Veränderungen an der oralen Schleimhaut, wobei eine leichte Präferenz der Studien-

teilnehmer zur süßlich schmeckenden Darreichungsform auffiel und manchmal über ein Brennen im Mund berichtet wurde. Die Anwesenheit von Fentanyl in der Lutschtablette veränderte weder die Toleranz noch die Sicherheit der Behandlung, jedoch war die Fentanyl dosierung laut Autoren wahrscheinlich noch zu gering, da auch in der Placebogruppe die selbe Schmerzreduktion beobachtet wurde.(58)

Die Absorption von einer schäumenden Fentanylbuccaltablette(FBT) untersuchten Darwish et al. 2007 in einer ersten offenen Studie zu diesem Thema. Eine Einzeldosis von 200µg Fentanylcitrat wurde zwischen oberem Zahnfleisch eines molaren Zahnes und Wange platziert. Sechzehn Karzinompatienten, acht mit Mucositis und acht ohne Mucositis nahmen an der Studie teil. Das Absorptionsprofil einer Einzeldosis FBT 200µg war bei Patienten mit und ohne Mucositis ähnlich. Die FBT wurde generell sehr gut vertragen und die Exposition von Fentanyl nach der FBT war bei den Mucositispatienten höher als bei den Patienten ohne Mucositis.(29, 59)

2011 erschien eine Studie von Finn et al., die sich mit der Absorption von Fentanyl verarbeitet in einem löslichen Film (FBSF), den man buccal aufbringt, beschäftigt. Ziel der Arbeit war es, die Absorption des Fentanylfilms (FBSF) bei Krebspatienten mit oder ohne Mucositis Grad 1 zu evaluieren und die Toleranz des Films abzuschätzen.(29) In dieser offenen Einzeldosisstudie erhielten 14 Opioid-naive Patienten eine Dosis von 200µg Fentanyl, welches in einen schmalen zweischichtigen wasserlöslichen Polymerfilm eingearbeitet wurde und schnell in die systemische Zirkulation diffundiert, wenn man es buccal aufbringt. Sieben Patienten litten unter Mucositis Grad 1, die anderen sieben Patienten waren mucositisfrei. Aufgebracht wurde der Film bei den Mucositispatienten auf die Mucositisareale. Die Ergebnisse der Studie deuten laut Autoren darauf hin, dass, obwohl die Gegenwart von Mucositis die Absorption von FBSF beeinflussen kann, die Bioverfügbarkeit verringert wird und es zu keiner Zunahme der Fentanylexposition unter FBSF kommt. (29) Es traten unter FBSF Therapie keine lokalen Irritationen auf, zwei Patienten berichteten leichte Somnolenz, jedoch traten keinerlei schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Schlussendlich waren alle Patienten, die zum Beginn der Studie an Mucositis litten, am Ende der Studie schmerzfrei.(29)

2.3.2 Ketamin

Ketamin ist eine Substanz, die unter subanästhetischen Dosen als Antagonist am N-methyl D-aspartate (NMDA)-Rezeptorkomplex wirkt und wie andere NMDA-Antagonisten Durchbruchsschmerzen und Hyperalgesie verhindert.(30)

Slatkin et al. veröffentlichten 2003 einen Fallbericht über die topische Anwendung von Ketamin bei einer 32-jährigen Patientin mit Plattenepithelkarzinom der Zunge und Metastasen in den zervikalen Lymphknoten, die zusätzlich eine Radiotherapieinduzierte Mucositis entwickelte. Nach vielen vergeblichen Therapieversuchen entschied man sich für eine Ketaminmundspülung (20mg/5ml). Die Patientin berichtete über eine Schmerzreduktion von VAS 7 auf weniger als 4 und später auf 2, bei zwei- bis dreimal täglicher Verwendung und einem schmerzfreiem Intervall von bis zu drei Stunden. Nach einiger Zeit konnte die systemische Schmerztherapie mit Fentanyl-transdermal reduziert und Ketamin nur mehr intermittierend eingesetzt werden.(30)

In einer 2009 erschienen retrospektiven Studie von Ryan et al. wurden acht Patienten mit hartnäckigem Mucositisschmerz, die mit einer oralen Ketamin-Mundspülung behandelt wurden, hinsichtlich Schmerzscore, Ketamindosierung, Verabreichungshäufigkeit, Nebenwirkungen und gleichzeitiger Medikation evaluiert. (31)

Bis auf einen Patienten, handelte es sich bei allen anderen um Patienten nach einer hämatopoetischen Stammzellentransplantation, die mit einer Ketamin-Mundspülung 20mg/5ml behandelt wurden. Die Behandlung wurde größtenteils alle vier Stunden durchgeführt. Die durchschnittliche Ketaminbehandlung dauerte sechs Tage mit einer Verabreichungshäufigkeit von 17 Mal. Der Mucositisschmerz verbesserte sich bei fünf von acht Patienten, wobei sich bei der Hälfte der Patienten keine dokumentierbaren Nebenwirkungen der Ketamin-Mundspülung finden ließen. Bei den vier Patienten, die über Nebenwirkungen, wie leichte Verwirrtheit, Halluzinationen, Übelkeit und Schwindel berichteten, vergingen die Nebenwirkungen sofort nach Therapieabbruch. Alle Patienten erhielten begleitend eine PCA mit Opioiden, dementsprechend konnte nicht genau festgestellt werden welchen Beitrag dies zur Schmerzkontrolle und den Nebenwirkungsangaben beisteuerte. Laut Autoren konnte man die beschriebenen Nebenwirkungen auch nicht eindeutig

dem Ketamin oder den Opioiden zuordnen.

Die Autoren beschreiben weiters, dass es schwierig war, die Schmerzreduktion systematisch zu evaluieren, da nicht bei jedem Patienten numerische Ratingskalen (1-10) verwendet wurden und daher die Vergleichbarkeit des Schmerzes erschwert war. Schlussendlich wird angegeben, dass sich ein Trend zur Verbesserung des Mucositisschmerzes nach Ketamintherapie finden lässt und Ketamin-Mundspülungen eine realisierbare Option in der Behandlung des hartnäckigen Mucositisschmerzes wäre.(31)

2.3.3 Capsaicin

In einer Pilotstudie aus dem Jahre 1995 von Berger et al. wird auf die mögliche schmerzlindernde Wirkung von Capsaicin, dem aktiven Inhaltsstoff der Chilischote, hingewiesen. Man verspricht sich eine orale Desensibilisierung unter der Verwendung von Capsaicin und eine passagere Methode zur Schmerzkontrolle, ohne die Nebenwirkungen anderer Behandlungsmethoden. Wenn man Capsaicin auf die Haut oder Schleimhaut aufbringt, erzeugt man damit ein brennendes Empfinden, das aber nach wiederholtem Auftreten in seiner Intensität zur Desensibilisierung führt. Laut den Autoren diffundiert Capsaicin durch die Schleimhaut. Die positive Wirkung konnte vor dieser Pilotstudie schon an Patienten mit Postradiotherapieschmerzen, EBV-Patienten und Akustikusneurinompaten aufgezeigt werden.(32)

Man geht davon aus, dass der orale Mucositisschmerz hauptsächlich neuropathischer Genese ist und entsprechend über eine Desensibilisierung eine Schmerzreduktion oder gar Schmerz beseitigung erzielt wird.(32)

Von dieser Theorie ausgehend, wurde eine Strategie geschaffen, eine für den Patienten tolerierbare Konzentration an Capsaicin zu wählen, die den Schmerz effektiv reduziert, aber für Patienten auch wirklich nutzbar ist. Als Transportmedium wurde ein Lutschbonbon gewählt, das vom Patienten im Mund gehalten werden kann und eine adäquate Desensibilisierung erreicht.(32)

Alle elf Patienten der Pilotstudie berichteten über eine Schmerzerleichterung, zwei mussten die Therapie abbrechen, da es zu störenden Symptomen kam.(32)

Laut Autoren geht aus der Studie hervor, dass Capsaicin hilfreich in der Therapie der Chemo- oder Radiotherapie induzierten Mucositis wäre, jedoch noch Studien

zur richtigen Konzentrationsbestimmung für Capsaicin und das richtige Transportmedium gemacht werden sollten.(32)

Auch in einem Artikel von Epstein et al. aus dem Jahr 2007 wird über die Wirkung von Capsaicin berichtet und die Pilotstudie von Berger et al. zitiert, jedoch spricht Epstein von unzureichender Patientenakzeptanz im Zusammenhang mit Capsaicin.(44)

2.3.4 Topisch wirksame Antidepressiva

2.3.4.1 Doxepin

Bereits im Jahr 2001 führten Epstein et al. eine Studie über die topische Anwendung von Doxepin, einem trizyklischen Antidepressivum, bei Patienten mit oralen Schmerzen infolge Tumorthherapie durch. Nach einmaliger Applikation einer Doxepinspülung fand man bei den Patienten eine verlängerte Dauer der Schmerzerleichterung von mehr als 50%, welche für mehr als vier Stunden oder länger anhielt.(34-36)

Die periphere Aktivität von Doxepin müsste laut Studien die Blockierung der wirksamen H1-, H2- und Adenosinrezeptoren auslösen und könnte auch einen Effekt auf den NMDA-Rezeptor haben. Die peripheren Effekte scheinen unter Schleimhautdefekt verstärkt zu sein.(33, 35, 36)

In folgenden Studien derselben Autoren 2003, 2006, 2007 und 2008 wurde der genaue analgetische Effekt, die Dauer der Schmerzreduktion sowie ein One-week-Follow-up nach wiederholter Applikation durchgeführt.

In allen Studien wurden die Patienten dazu angeleitet eine Doxepinsuspension (5mg/ml) aufbereitet in Alkohol 0,1% und Sorbitol für eine Minute im Mund zu behalten, im Mund zu spülen und danach den Rest auszuspucken.(33-36)

Zusammenfassend findet sich in allen Studien, dass die topische Anwendung von Doxepin eine nützliche Möglichkeit im Management des oralen Mucositis Schmerzes bietet.(34)

Die längste Periode der Schmerzreduktion nach Doxepinspülung bemerkte man bei Patienten, die unter massivsten Erythemen und initial unter höchsten Schmerzen litten und bei Patienten, bei denen anfangs nach der Doxepinspülung die größte Schmerzreduktion erzielt werden konnte. Mit Essen assoziierte Schmerzen

konnten nach der Mundspülung mit Doxepin signifikant reduziert werden. Weiters wurde eine signifikante Schmerzreduktion bereits nach Verabreichung der Doxepinspülung beschrieben. Die Schmerzreduktion in den ersten 15 Minuten war statistisch signifikant und am Höhepunkt der Schmerzreduktion konnte eine 70%ige Besserung gegenüber dem Ausgangswert erreicht werden.(35)

Laut den Ergebnissen der Studie aus dem Jahr 2008 von Epstein et al. zeigt sich ein Benefit in der Schmerzreduktion in der wiederholten topischen Anwendung von Doxepin.(33)

Die Autoren betonen jedoch deutlich, dass dies nur Longitudinalstudien waren und weitere randomisiert kontrollierte Studien von Nöten wären.

2.3.5 Topisch wirksame Lokalanästhetika

Spannungsgesteuerte Natriumkanäle spielen eine fundamentale Rolle in der Kontrolle der neuronalen Erregbarkeit. Sensorische Neurone beinhalten klassische spannungsgesteuerte Natriumkanäle und einige atypische Natriumkanäle, welche resistent gegen Tetrodotoxin sind und teilweise auch selektiv in sensorisch-afferenten Neuronen ausgebildet werden. Bei Nervenverletzungen oder chronischen Infektionen kommt es zu Veränderungen an den spannungsgesteuerten Natriumkanälen, damit einhergehend zu einem zunehmenden „Feuern“ primär afferenter Neurone , verbunden mit der Entstehung von Schmerzverhalten.(60)

Lokalanästhetika, welche spannungsgesteuerte Natriumkanäle blockieren und die ektopische Aktivität in den C-Fasern vermindern, wurden lange verwendet, um Schmerz vorübergehend zu beseitigen, jedoch werden Lokalanästhetika nun auch als effektive Behandlung für viele chronische Schmerzbedingungen verwendet.(25, 60)

Topische lokalanästhesierende Rezepturen, welche häufig für kleinere chirurgische Eingriffe verwendet werden, könnten laut Sawynok eine effektive Alternative in der Behandlung des chronischen Schmerzes darstellen. (60)

In einer Arbeit von Epstein et al. aus dem Jahr 2007 wird allerdings darauf hingewiesen, dass topische Anästhetika für den Mucositisschmerz verwendet werden, obwohl ein Mangel an kontrollierten klinischen Studien und eine kurze Dauer des schmerzlindernden Effekts vorherrscht. Bei der ersten Applikation könne es zu

einer Reizung der verletzten Mucosa, zu einer Veränderung in der Geschmackswahrnehmung und zu einer negativen Beeinflussung des Würgereflexes kommen. Oft werden topische Anästhetika mit benetzenden und antimikrobiellen Wirkstoffen, wie Magnesiummilch, Diphenhydramin oder Nystatin vermischt, obwohl dies nie in Studien untersucht wurde.(38, 44)

Trotzdem wird in den überarbeiteten klinischen Arbeitsrichtlinien der Mucositis von Keefe et al. die Anwendung topischer Anästhetika empfohlen, um oralen Komfort zu gewährleisten.(37)

2.3.5.1 Lidocain

In mehreren Arbeiten wird die Verwendung von zähflüssigem Lidocaingel empfohlen. Die Dosierungsempfehlung variiert von 0,1% Lidocain HCL (Lidocain-Polymer-Bicarbonat-Lösung), 0,02 Tetracain HCl bis zu 2% viskösem Lidocain-Gel. (Xylocain-Gel 2%®).(9, 15, 61, 62)

2.3.6 Mundspüllösungen

2.3.6.1 „Magic Mouthwashes“

In einer Arbeit von Bruce und Quinn wird erwähnt, dass Dreiviertel aller Mucositispatienten als Erstes zu „Magic Mouthwash“-Präparaten greifen, um eine Beseitigung des Mucositisschmerzes zu erzielen.(39)

Die Rezeptur variiert beträchtlich zwischen den einzelnen Institutionen, zumeist beinhaltet „Magic Mouthwash“ jedoch Lidocain, Diphenhydramin und Magnesium- oder Aluminiumhydroxid. Nystatin kann ebenfalls beigemischt sein. Topische Wirkstoffe, wie zum Beispiel Lidocain, das in „Magic Mouthwash“ vorkommt, sind für milde bis mittleren Mucositisschmerz gedacht, führen aber meist nur zu einer geringgradigen Linderung der Beschwerden, da die Schmerzreduktion nur minimal ist und von kurzer Dauer.(39)

Die Patientencompliance spielt in dieser Thematik laut Autoren eine sehr große Rolle, da die Kehrseite dieser Vielfachmixturen Geschmacksänderungen sind und die Gefahr weiterer Schleimhautverletzungen durch die Anästhetika-induzierte Taubheit im Mundbereich bedingt.(39)

Laut einer Empfehlung von Rosenthal et al. aus dem Jahr 2009 sollte Diphenhydramin nicht verwendet werden, da es sedierend wirkt und zu unerwünschten anticholinergen Ereignissen führen kann.(9)

2.3.6.2 Sucralfat

Sucralfat ist ein Aluminiumsalz aus Saccharosesulfat und wird in der Behandlung der oralen Mucositis als orale Suspension verwendet. Sucralfat wird nachgesagt, dass es eine schützende Schicht über die verletzte und ulzerierte Schleimhaut bildet. Weiters sollte es die lokale Produktion von Prostaglandin E2 steigern und so zu einer vermehrten Durchblutung und Schleimproduktion führen.(1, 39, 63) Zusätzlich wirkt Prostaglandin E2 zytoprotektiv auf eine Vielzahl an Geweben und kann damit schleimhautschützend für Patienten unter Hochdosischemotherapie sein.

Sucralfat wird in den MASCC-Richtlinien nicht empfohlen.(39) Ebenso wird in einem Artikel über radiogene Nebenwirkungen die Therapie der oralen Mucositis mit alleiniger Sucralfatgabe als nicht sinnvoll erachtet.(61)

2.3.6.3 Polyvinylpyrrolidon-Mundspülung (Gelclair®)

Häufig wird Gelclair® in den Therapierichtlinien der Mucositis erwähnt. Gelclair® ist das erste konzentrierte orale Gel, das für die Behandlung des oralen Mucositischmerzes indiziert ist. Es ist ein Medizinprodukt und verleiht seine Wirkung indem es abdeckend, rein physikalisch und barrierebildend wirkt, um damit eine Schmerzlinderung zu erzielen. Der gebildete Schutzfilm umringt freiliegende und sehr empfindliche Nervenendigungen, es entsteht eine gleitfähige Oberfläche und dem Patient wird die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme erleichtert. Zu den Hauptinhaltsstoffen von Gelclair® zählen Polyvinylpyrrolidon (PVP), ein hydrophiles Polymer, welches als schleimhaftender und schichtbildender Wirkstoff arbeitet und die Gewebehydratation und Wundheilung beschleunigt. Natriumhyaluronat, eine visköse Flüssigkeit, die natürlich im Körper vorkommt und eine Heilung durch verbesserte Schleimhauthydratation und zusätzlich als benetzende Substanz agiert. Glycyrrhetinsäure, ein weiterer Hauptbestandteil, ist ein Süßholzextrakt, welches durch seine antiinflammatorischen Fähigkeiten einen Heilungseffekt erzielt. Angeführt wird, dass Gelclair weder Alkohol noch Lokalanästhetika enthält und somit nicht austrocknend und betäubend wirkt oder zum Verlust des Ge-

schmacks führt. Nach derzeitigem Wissensstand führt es zu keinen Medikamenteninteraktionen.(39, 40)

In einer Arbeit von Innocenti et al. wurde die Effizienz der Schmerzreduktion bei 30 Hospizpatienten mit schwerer oraler Mucositis untersucht und eine signifikante ($p < 0,005$) Reduktion der Schmerzintensität für fünf bis sieben Stunden nach Gelclair®-Anwendung gefunden. Nach Fortsetzung der Behandlung für 7 bis 10 Tage konnten die Patienten eine 87%ige allgemeine Reduktion der Schmerzen beim Schlucken von Flüssigkeiten, Nahrung und Speichel berichten. Eine kurze und mittlere, statistisch signifikante, Schmerzreduktion konnte erzielt werden, ohne dabei Nebenwirkungen zu vermerken.(40, 41)

In einer randomisiert-kontrollierten Studie von Barber et al. werden 20 Patienten mit Radiotherapie-induzierter oraler Mucositis mit einer Standardtherapie (Sucralfat und Mucaïne®(einer Mischung aus Antazidum und Lokalanästhetikum)) oder Gelclair® behandelt und über 24 Stunden beobachtet. Beide Behandlungen wurden viermal täglich, 30 Minuten vor Nahrungsaufnahme verabreicht. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Gelclair®-Therapie und der Standardtherapie in Bezug auf Schmerz gefunden, obwohl sich ein anfänglicher Trend zugunsten der Gelclair®-Therapie finden ließ. In dieser Studie konnte keine signifikante Schmerzreduktion während des Sprechens oder für die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme gefunden werden, wenngleich die Effekte der Standardtherapie länger erschienen, als jene der Gelclair®-Therapie.(64)

2011 wurde von Vokurka et al. eine Studie veröffentlicht, die Gelclair® mit anderen Mundspülungen hinsichtlich der mikrobiellen Besiedelung und der Schmerzkontrolle während bestehender oraler Mucositis unter allogener Stammzellentransplantation vergleicht. Die Autoren schließen aus den Ergebnissen, dass die Anwendung von Gelclair® für den einzelnen individuellen Patienten hilfreich im Management des oralen Mucositisschmerzes sein kann.(42)

In der Herstellerinformationsbroschüre wird eine dreimal tägliche Anwendung oder je nach Bedarf, mindestens eine Stunde vor der Nahrungsaufnahme, empfohlen. Zubereitet werden 15ml Gelclair® in 40ml sauberem Wasser und nach dem Umrühren wird die Mixtur für mindestens eine Minute gründlich durch Gurgeln und Spülen im Mund und Rachen verteilt, um eine gute Benetzung der gesamten

Mundschleimhaut zu gewährleisten. Die restliche Mixtur wird verworfen. Essen und Trinken sollte eine Stunde nach jeder Anwendung vermieden werden, da das Produkt eine ausreichende Einwirkzeit braucht, um seine Wirkung zu entfalten.(40)

2.3.6.4 Chlorhexidin

Das breite Spektrum an antibakterieller Aktivität, die minimale systemische Absorption und die Fähigkeit an orale Oberflächen zu binden sollen Chlorhexidin angeblich dazu befähigen, in der Entstehungsprophylaxe der oralen Mucositis eingesetzt zu werden. Chlorhexidin ist zugelassen für den Gebrauch als antibakterielle Mundspülung in einer Konzentration von 0,12-0,2%.(65)

Potting et al. führten einen systemischen Review über den Effekt von Mundspülungen in der Prävention von Chemotherapie-induzierter Mucositis. In jenen drei randomisiert-kontrollierten Studien, die in die Metaanalyse inkludiert wurden, konnte kein nützlicher Effekt von Chlorhexidin im Vergleich zu sterilem Wasser oder NaCl 0,9% nachgewiesen werden. Dementsprechend wird die Verwendung von Chlorhexidin-Mundspülungen in der Prävention der Mucositis nicht empfohlen.(37, 65)

2.3.6.5 Kalziumphosphat- Mundspülung (Caphosol®)

Caphosol® ist eine Elektrolytmundspülung, welche eine Phosphatlösung und eine Kalziumlösung beinhaltet, die in einem Glas vermischt werden müssen. Indiziert ist diese Mundspülung als Zusatztherapie in der Standardbehandlung des oralen Mucositisschmerzes. Weiters soll es gegen Mund- und Rachentrockenheit helfen, egal ob die Beschwerden dauerhaft oder zwischenzeitlich auftreten. Caphosol® wird nachgesagt, dass es durch sein Mineralisierungspotential die Schleimhaut gleitfähig macht und unterstützend auf die Integrität der Mundhöhle wirkt. Charakteristisch für diese Mundspülung ist deren hohe Konzentration an Kalzium- und Phosphationen, welche in die Intrazellulärräume des Epithels diffundieren und die Schleimhautläsionen der Mucosa durchdringen können. Bei schwerer oraler Mucositis kann Caphosol® bis zu zehnmal täglich während der Krebstherapie angewendet werden.(39)

In einer prospektiven, doppelblinden und randomisiert-placebo- kontrollierten Studie wurden 95 Patienten unter hämatologischer Stammzellentransplantation auf ihren Schweregrad der oralen Mucositis hin untersucht. Caphosol® reduzierte laut Studie die Dauer, Schwere und den Opioidbedarf signifikant.(39, 43)

2.3.6.6 Polymer-Bikarbonat-Lösung (Glandomed®)

Der deutsche Pharmazeut Dr. Christian Bannert entwickelte eine Mundspülung, die als Basisprophylaxe bzw. Standardlösung der Mucositis eingesetzt wird und im weiteren Verlauf der Therapie und Mucositisentwicklung mit Zusätzen kombiniert werden kann. Eingesetzt wird dieses Therapieschema im Klinikum Augsburg. Der Hauptbestandteil dieser Polymer-Bikarbonat-Lösung ist Polyethylenglycol, ein Polymer, das die Oberfläche benetzt, Schleim bzw. zähen Speichel wasserlöslich macht und sich damit von der Schleimhaut löst. (15, 62)

Zu den weiteren Inhaltsstoffen zählen Natriumhydrogencarbonat, welches sich ebenfalls durch eine schleimlösende Wirkung auszeichnet, die Lösung leicht alkalisch macht und dadurch den Zahnschmelz durch Neutralisierung der freien Säuren aus Nahrungsmitteln schützt. Chlorhexidin, ein weiterer Inhaltsstoff der Lösung dient in dieser niedrig verwendeten Dosierung lediglich als Konservierungsstoff und nicht als Schleimhautdesinfektionsmittel. Die Zusatzstoffe, säurefreies Orangenaroma und Saccharin-Natrium, verleihen der Lösung einen angenehmeren Geschmack. Vom Entwickler wird betont, dass es nicht Ziel dieser Polymer-Bikarbonatlösung sei, die Mucositis zu verhindern, sondern Sekundärinfektionen, indem man die Schleimhaut schonend reinigt, den mit Mikroorganismen belasteten Speichel ablöst und somit Sekundärentzündungen hinauszögert oder gar verhindert.(15, 62)

Bei zunehmenden Mundproblemen, wie beginnender Mundrötung und Schmerzen wird zu dieser Standardlösung 0,1% Lidocain HCl oder 0,02% Tetracain HCl beigemischt. Da Lidocain in der schwach alkalischen Lösung als Base vorliegt, wird es laut Dr. Bannert gut resorbiert.(15)

Wenn es zu sehr starken oralen Schmerzen kommt, mischt man der Lösung 0,2%iges Morphin HCl bei.(15)

Dr. Bannert berichtet aufgrund des schwach alkalischen pH-Wertes der Lösung über eine sehr gute Verträglichkeit, da der Säureschmerz anderer säurehaltiger Lösungen nicht vorkommt.(15)

Empfohlen wird, den Mund mindestens alle zwei Stunden mit der Lidocain-Polymer-Bikarbonat-Lösung zu spülen.(15)

Es wird seitens des Entwicklers über die tausendfache Erprobung der Mundspülung berichtet, jedoch konnten in den Literaturdatenbanken keine Studien gefunden werden.

2.3.6.7 Vergleichsstudien zu einzelnen Mundspülungen

Im Jahr 2000 verglichen Dodd et al. in einer randomisierten doppelblinden klinischen Studie mit 142 Patienten die Effektivität von drei verschiedenen Mundspülungen (Salz und Natriumcarbonat, „Magic Mouthwash“, Chlorhexidine) für Chemotherapie-induzierte Mucositis. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in der Beendigung der Mucositissymptome in den drei Gruppen gefunden. Lediglich Evidenz für die tägliche orale Hygiene konnte bestätigt werden und eine Verwendungsempfehlung für die „Salz und Soda(Natriumcarbonat)“-Mundspülung wurde aus Kostengründen in den Raum gestellt.(1, 66)

Der Effekt von drei alkoholfreien Mundspülungen auf die Radiotherapie-induzierte Mucositis bei Patienten mit Kopf-Hals-Malignitäten wurde 2008 in einer Studie von Madan et al. verglichen. Es wurden 80 Patienten randomisiert, um eine von den drei getesteten Mundspülungen (0,12%Chlorhexidin, 1%Povidon-Iod oder Salz und Soda) zu erhalten und dann zweimal täglich 10ml über eine sechswöchige Periode den Mund damit zu spülen. Von den 76 Patienten, die die Studie beendeten, hatten diejenigen Patienten, die in der Polyvidon-Iod-Gruppe waren signifikant niedrigere Mucositisgrade im Vergleich zu den Kontrollgruppen und den anderen Mundspüllösungsgruppen.(65, 67) Die Autoren ziehen den Schluss, dass die Verwendung von Povidon-Iod-Mundspülungen den Schweregrad der oralen Mucositis nach Radiotherapie reduzieren und des Weiteren auch eine Verzögerung der Ausbildung von oraler Mucositis erreichen kann.(67)

Turhal et al. testeten eine Mundspülung bestehend aus 100mg Diphenhydramin, einer Ampulle 2%igem Lidocain (100mg) und zwei Ampullen 8,4%iges Natriumbikarbonat gelöst in 1000ml sterilem NaCl-Wasser. Diese Kombination sei laut Autoren leicht herzustellen, die Ingredienzien kosten wenig und sind leicht erhältlich. 31 Patienten wurden dazu instruiert 20ml der Lösung in den Mund zu nehmen, zu

spülen und dies alle zwei bis drei Stunden zu wiederholen. Die Ergebnisse unterstützen die Verwendung der Mundspülung zur Schmerzlinderung, jedoch wurde die Studie ohne Kontrollgruppe durchgeführt.(1, 68)

2.3.7 Nichtsteroidale Antirheumatika

2.3.7.1 Benzydamin

Topisch angewendetes Benzydamin, ein antiinflammatorischer, analgetischer und anästhesierender Wirkstoff, zeigte in randomisiert-kontrollierten Studien eine schmerzreduzierende Wirkung bei oraler Mucositis und eine Reduktion in der Verwendung systemischer Analgetika.(44, 45)

Laut Harris et al. zeigen Phase III Studien der topischen Anwendung von Benzylaminospülungen vielversprechende Hinweise für die Schmerzreduktion und Prävention der Radiotherapie-induzierten Mucositis.(1)

Epstein und Schubert fanden in randomisierten Studien Hinweise für die Schmerzreduktion und Opioidreduktion unter topischer Benzylaminanwendung.(1, 46)

Roopashri et al. veröffentlichten 2011 eine Vergleichsstudie für die Anwendung von Benzylamin-Hydrochlorid-, Chlorhexidin- und Povidon-Iod-Mundspülung für die Behandlung der oralen Mucositis bei Patienten mit Kopf-Hals-Malignitäten unter Radiotherapie. Insgesamt wurden 100 Patienten in drei Studiengruppen und eine Kontrollgruppe zu je 25 Probanden eingeteilt und dazu instruiert mit ihrer Mundspülung viermal täglich für mindestens 30 Sekunden zu spülen. Benzylamin zeigte sich laut Autoren als effektiv, verzögerte die Ausprägung der schweren Formen von Mucositis und schien effizienter im Management der Radiotherapie-induzierten Mucositis zu sein, als die anderen Mundspülungen. Schlussendlich betonen die Autoren, die jedoch für diese Studie keine Interessenskonflikterklärung unterzeichneten, dass die Hydrochlorid-Mundspülung in einer Konzentration von 0,15% sicher zu sein scheint, sehr gut toleriert wird und nicht nur das Fortschreiten der Mucositis hinausgezögert wird, sondern auch die Schmerzintensität reduziert wird.(47)

2.3.8 Wachstumsfaktoren

2.3.8.1 GM-CSF

Der Granulozyten- und Makrophagen-stimulierende Wachstumsfaktor (GM-CSF) ist ein Glykoprotein, das von einer Vielzahl an menschlichen Zellen gebildet wird, einige davon sind Zellen des hämatopoetischen Umfeldes, wie Fibroblasten, Endothelzellen und Zellen des Immunsystems (Makrophagen, stimulierte T-Zellen).(48) GM-CSF stimuliert Zellen des Immunsystems in Schleimhautgeweben.(37)

Keefe et al. beschreiben in den klinischen Arbeitsrichtlinien zur Prävention und Therapie der Mucositis, dass der Einsatz von GM-CSF in Mundspülungen in vier Studien evaluiert wurde und zu widersprüchlichen Ergebnissen führte.(37)

2001 erschien eine Arbeit von Sprinzl et al. über die topische Applikation von GM-CSF im European Journal of Cancer, welche nach 35 Patienten wegen fehlender Überlegenheit in der Wirkung gegenüber konventionellen Mundspülungen und immens hoher Kosten abgebrochen wurde. Die positive Wirkung der topischen Applikation von GM-CSF–Mundspülung für Patienten unter Radiochemotherapie mit oraler Mucositis kann laut Autoren nicht empfohlen werden.(48)

Im darauffolgenden Jahr erschien eine weitere Arbeit zur topischen GM-CSF-Applikation, die auch bei Patienten unter hämatologischer Stammzellentransplantation keine positiven Effekte auf die Dauer oder Schwere der Mucositis zeigte.(37, 49)

Dementsprechend wird die Verwendung von GM-CSF-Mundspülungen in der Prävention der Mucositis für Patienten unter HSCT in den klinischen Richtlinien von Keefe et al. aus dem Jahr 2007 nicht empfohlen.(37)

2.3.9 Prostaglandinanaloga

2.3.9.1 Misoprostol

Veness et al. untersuchten 2006 in einer Studie die mögliche Wirkung von topisch verabreichtem Misoprostol, einem synthetischen Prostaglandin E1 Analogon auf die Radiotherapie-induzierte Mucositis.

In dieser randomisierten placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie wurden 83 Patienten mit Kopf- und Halstumoren unter radikaler Radiotherapie hinsichtlich des Auftretens von Grad 3 Mucositis unter Misoprostoltherapie, der nachgesagt wird, zytoprotektiv auf die Mucosa zu wirken, gescreent. Die Patienten wurden dazu angeleitet, zwei Stunden vor der Radiotherapie 200µg von Misoprostol oder Placebo in 15ml Wasser aufzulösen, den Mund zwei Minuten damit zu spülen und danach hinunterzuschlucken. Patienten berichteten über ein leicht verstärktes „Wund sein“ und einen erhöhten Analgetikabedarf unter Misoprostolanwendung. Die Ergebnisse der Studien zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied der Inzidenz von höhergradiger Mucositis und keine signifikante Reduktion der Radiotherapie-induzierten Mucositis bei Patienten unter topischer Misoprostoltherapie.(50)

3 Conclusio

Ziel dieser Diplomarbeit war es, einen Überblick über die derzeit vorhandenen Möglichkeiten der topischen Schmerztherapie bei Mucositispatienten zu geben, da die Mucositis als häufige und schwere dosislimitierende Nebenwirkung von Chemo- und Strahlentherapie, sowie hämatologischer Stammzellentransplantationen gilt. Hochgradige Mucositisformen werden von den Patienten als extrem unangenehm empfunden, gefährden das kurative Therapieziel und beeinflussen die Lebensqualität der Patienten erheblich.(1, 3, 14, 40) Eine adäquate Mucositisprophylaxe und eine angemessene und konsequente Schmerztherapie sollten daher begleitend zu jeder Krebstherapie eingeleitet werden.(1)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Schmerztherapie der Mucositis im klinischen Alltag eine erhebliche Herausforderung für die behandelnden Therapeuten darstellt, es bis dato noch wenig Evidenz-basierte Literatur zum Thema gibt und die vorhandenen Empfehlungen eher auf Empirie basieren, als sie durch ausreichende und hochgradige wissenschaftliche Studien belegt wurden.

Aufgrund der derzeitigen Literatur scheint die topische Anwendung von Opioiden, Ketamin, Capsaicin, Doxepin, Lokalanästhetika wie Lidocain und Tetracain, Benzylamin und bestimmten Mundspülungen in der Schmerztherapie der Mucositis sinnvoll. Als nicht empfehlenswert gilt die topische Anwendung von Sucralfat, Chlorhexidin, GM-CSF und Misoprostol.

Hinsichtlich der Studienqualität wurde bereits mehrfach in Expertengremien festgestellt, dass Daten zur Mucositisproblematik unter Tumorthherapie in vielen Literaturquellen nicht systematisch evaluiert und unvollständig angegeben sind und des Weiteren keine einheitliche Klassifikation der Mucositis existiert. Zusätzlich erschweren unterschiedliche Scoringsysteme die Vergleichbarkeit der Daten.(12, 14) Oftmals lassen sich zu einer topisch wirksamen Substanz nur einzelne Fallberichte finden, womit es nicht gelingt, allgemein gültige Dosierungsempfehlungen abzuleiten.

Hinsichtlich der Schmerzmessung herrschten große Unterschiede in den einzelnen Studien. In einigen Studien wurde systematisch mit visuellen Analogskalen

(VAS) der Schmerzgrad ermittelt, während in anderen Studien lediglich von Schmerzreduktion und Verbesserung berichtet wurde und keinerlei systematische und normierte Messung erfolgte.

Peterson et al. beschreiben, dass in der zukünftigen Entwicklung der Mucosistherapie kontinuierlich fortschreitende Schlüsselstellen der molekularen Pathobiologie und dem klinischen Verlauf der mucosalen Verletzung bei Tumorpatienten gefunden werden, die für die weitere Therapie entscheidend sind. Ziel wird es sein, prädiktive Modelle zu entwickeln, die es Medizinern ermöglichen den Tumorpatient mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Mucositis und der höchsten genetischen Disposition herauszufiltern. Weiters von Interesse wird die Entwicklung von zielgerichteten molekularen Target-Therapien sein, die speziell für die Mucositis entwickelt werden.(7)

Abschließend bleibt zu sagen, dass in der topischen Schmerztherapie der Mucositis noch großer Bedarf an weiteren randomisiert-kontrollierten Studien besteht und die Einführung einheitlicher Scoringsysteme forciert werden sollte.

Literaturverzeichnis

1. Harris DJ. Cancer treatment-induced mucositis pain: strategies for assessment and management. *Therapeutics and clinical risk management*. 2006;2(3):251-8. Epub 2008/03/25.
2. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004;100(9 Suppl):1995-2025. Epub 2004/04/27.
3. Sonis ST. Oral mucositis. *Anti-cancer drugs*. 2011;22(7):607-12. Epub 2011/06/29.
4. Oeltjenbruns J, Schafer M. [Potential applications and significance of peripheral opioid analgesia]. *Schmerz*. 2005;19(5):447-52, 54-5. Epub 2005/09/01. Anwendungsmöglichkeiten und Stellenwert der peripheren Opioidanalgesie.
5. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F, Group EGW. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical recommendations. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009;20 Suppl 4:174-7. Epub 2009/07/10.
6. Rastogi M, Dwivedi RC, Kazi R. Oral mucositis in head and neck cancer. *European journal of cancer care*. 2011;20(2):144. Epub 2011/02/02.
7. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F, Group EGW. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22 Suppl 6:vi78-84. Epub 2011/10/20.
8. Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral oncology*. 2010;46(6):452-6. Epub 2010/04/21.
9. Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Seminars in radiation oncology*. 2009;19(1):29-34. Epub 2008/11/26.
10. Wojtaszek C. Management of chemotherapy-induced stomatitis. *Clinical journal of oncology nursing*. 2000;4(6):263-70. Epub 2002/03/20.
11. Lockhart PB, Sonis ST. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. A histologic study. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*. 1981;7(12):1019-25. Epub 1981/12/01.
12. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral oncology*. 2003;39(2):91-100. Epub 2003/01/03.
13. McCarthy GM, Awde JD, Ghandi H, Vincent M, Kocha WI. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. *Oral oncology*. 1998;34(6):484-90. Epub 1999/02/04.
14. M. S. MASCC Guidelines 2006 zur Prophylaxe und Therapie der Mucositis bei Tumorthherapie. 2006.
15. Bannert CR, Constanze. Quälende Schleimhautschäden verhindern. *Titel Pharmazeutische Zeitung Online.de; Tumorthherapie*]. Available from: www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=30498.
16. WHO. WHO-Skala der oralen Mucositis. Available from: www.who.int/.
17. NCI. CTCAE-Mucositis-Skala. 2010; Available from: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
18. Keiner DD. Benzylamin-Mundspülgel. SRH, 2009.

19. Rose-Ped AM, Bellm LA, Epstein JB, Trotti A, Gwede C, Fuchs HJ. Complications of radiation therapy for head and neck cancers. The patient's perspective. *Cancer nursing*. 2002;25(6):461-7; quiz 8-9. Epub 2002/12/05.
20. McGuire DB, Yeager KA, Dudley WN, Peterson DE, Owen DC, Lin LS, et al. Acute oral pain and mucositis in bone marrow transplant and leukemia patients: data from a pilot study. *Cancer nursing*. 1998;21(6):385-93. Epub 1998/12/16.
21. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004;100(9 Suppl):2026-46. Epub 2004/04/27.
22. Rief MM. WHO Stufenschema2005. Available from: <http://med.or.at/aek/handouts/taewschmerz>.
23. Michaeli KL, M.; Bornemann-Cimenti, H.; Wejbor, M.; Sandner-Kiesling, A. Opioid dose ratios in pain therapy-an evidence-based contemplation. *European journal of anaesthesiology*. 2010;27(S47):25-26.
24. Zauchenberger M. Schmerztherapie bei Nierenversagen. Medical University of Graz. 2011.
25. Jelen MM. Schmerz: Topische Analgetika bei lokalisiertem Schmerz. *Universum Innere Medizin* 2011;04/2011.
26. Sankar V, Hearnden V, Hull K, Juras DV, Greenberg MS, Kerr AR, et al. Local drug delivery for oral mucosal diseases: challenges and opportunities. *Oral diseases*. 2011;17 Suppl 1:73-84. Epub 2011/03/16.
27. Cerchietti LC, Navigante AH, Bonomi MR, Zaderajko MA, Menendez PR, Pogany CE, et al. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer*. 2002;95(10):2230-6. Epub 2002/11/02.
28. LeBon B, Zeppetella G, Higginson IJ. Effectiveness of topical administration of opioids in palliative care: a systematic review. *Journal of pain and symptom management*. 2009;37(5):913-7. Epub 2009/03/27.
29. Finn AL, Hill WC, Tagarro I, Gever LN. Absorption and tolerability of fentanyl buccal soluble film (FBSF) in patients with cancer in the presence of oral mucositis. *Journal of pain research*. 2011;4:245-51. Epub 2011/09/24.
30. Slatkin NE, Rhiner M. Topical ketamine in the treatment of mucositis pain. *Pain medicine*. 2003;4(3):298-303. Epub 2003/09/17.
31. Ryan AJ, Lin F, Atayee RS. Ketamine mouthwash for mucositis pain. *Journal of palliative medicine*. 2009;12(11):989-91. Epub 2009/08/28.
32. Berger A, Henderson M, Nadoolman W, Duffy V, Cooper D, Saberski L, et al. Oral capsaicin provides temporary relief for oral mucositis pain secondary to chemotherapy/radiation therapy. *Journal of pain and symptom management*. 1995;10(3):243-8. Epub 1995/04/01.
33. Epstein JB, Epstein JD, Epstein MS, Oien H, Truelove EL. Doxepin rinse for management of mucositis pain in patients with cancer: one week follow-up of topical therapy. *Special care in dentistry : official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*. 2008;28(2):73-7. Epub 2008/04/12.
34. Epstein JB, Epstein JD, Epstein MS, Oien H, Truelove EL. Management of pain in cancer patients with oral mucositis: follow-up of multiple doses of doxepin oral rinse. *Journal of pain and symptom management*. 2007;33(2):111-4. Epub 2007/02/07.

35. Epstein JB, Epstein JD, Epstein MS, Oien H, Truelove EL. Oral doxepin rinse: the analgesic effect and duration of pain reduction in patients with oral mucositis due to cancer therapy. *Anesthesia and analgesia*. 2006;103(2):465-70, table of contents. Epub 2006/07/25.
36. Epstein JB, Truelove EL, Oien H, Allison C, Le ND, Epstein MS. Oral topical doxepin rinse: analgesic effect in patients with oral mucosal pain due to cancer or cancer therapy. *Oral oncology*. 2001;37(8):632-7. Epub 2001/10/09.
37. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007;109(5):820-31. Epub 2007/01/20.
38. Health NCIatNIH. Oral Complications of Chemotherapy and Head/Neck Radiation 2011; Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/HealthProfessional/page5>.
39. Bruce SRMOQ, A. RN BSN MSN. The Pain of Oral Mucositis. *US Oncological disease* 2007. 2007.
40. Arzneimittel R. Gelclair: Orale Mucositis-Läsionen der Mundschleimhaut.
41. Innocenti M, Moscatelli G, Lopez S. Efficacy of gelclair in reducing pain in palliative care patients with oral lesions: preliminary findings from an open pilot study. *Journal of pain and symptom management*. 2002;24(5):456-7. Epub 2003/01/28.
42. Vokurka S, Skardova J, Hruskova R, Kabatova-Maxova K, Svoboda T, Bystricka E, et al. The effect of polyvinylpyrrolidone-sodium hyaluronate gel (Gelclair) on oral microbial colonization and pain control compared with other rinsing solutions in patients with oral mucositis after allogeneic stem cells transplantation. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2011;17(10):CR572-6. Epub 2011/10/01.
43. Papas AS, Clark RE, Martuscelli G, O'Loughlin KT, Johansen E, Miller KB. A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2003;31(8):705-12. Epub 2003/04/15.
44. Epstein JB, Elad S, Eliav E, Jurevic R, Benoliel R. Orofacial pain in cancer: part II--clinical perspectives and management. *Journal of dental research*. 2007;86(6):506-18. Epub 2007/05/26.
45. Epstein JB, Silverman S, Jr., Paggiarino DA, Crockett S, Schubert MM, Senzer NN, et al. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer*. 2001;92(4):875-85. Epub 2001/09/11.
46. Epstein JB, Schubert MM. Managing pain in mucositis. *Seminars in oncology nursing*. 2004;20(1):30-7. Epub 2004/03/25.
47. Roopashri G, Jayanthi K, Guruprasad R. Efficacy of benzydamine hydrochloride, chlorhexidine, and povidone iodine in the treatment of oral mucositis among patients undergoing radiotherapy in head and neck malignancies: A drug trail. *Contemporary clinical dentistry*. 2011;2(1):8-12. Epub 2011/11/25.
48. Sprinzl GM, Galvan O, de Vries A, Ulmer H, Gunkel AR, Lukas P, et al. Local application of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for the treatment of oral mucositis. *European journal of cancer*. 2001;37(16):2003-9. Epub 2001/10/13.

49. Valcarcel D, Sanz MA, Jr., Sureda A, Sala M, Munoz L, Subira M, et al. Mouth-washings with recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor (rhGM-CSF) do not improve grade III-IV oropharyngeal mucositis (OM) in patients with hematological malignancies undergoing stem cell transplantation. Results of a randomized double-blind placebo-controlled study. Bone marrow transplantation. 2002;29(9):783-7. Epub 2002/06/01.
50. Veness MJ, Foroudi F, Gebiski V, Timms I, Sathiyaseelan Y, Cakir B, et al. Use of topical misoprostol to reduce radiation-induced mucositis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Australasian radiology. 2006;50(5):468-74. Epub 2006/09/20.
51. Stein C, Comisel K, Haimerl E, Yassouridis A, Lehrberger K, Herz A, et al. Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. The New England journal of medicine. 1991;325(16):1123-6. Epub 1991/10/17.
52. Rachinger-Adam B, Conzen P, Azad SC. Pharmacology of peripheral opioid receptors. Current opinion in anaesthesiology. 2011;24(4):408-13. Epub 2011/06/11.
53. Sehgal N, Smith HS, Manchikanti L. Peripherally acting opioids and clinical implications for pain control. Pain physician. 2011;14(3):249-58. Epub 2011/05/19.
54. Mousa SA. Morphological correlates of immune-mediated peripheral opioid analgesia. Advances in experimental medicine and biology. 2003;521:77-87. Epub 2003/03/06.
55. Rittner HL, Machelska H, Stein C. Leukocytes in the regulation of pain and analgesia. Journal of leukocyte biology. 2005;78(6):1215-22. Epub 2005/10/06.
56. Stein C, Schafer M, Hassan AH. Peripheral opioid receptors. Annals of medicine. 1995;27(2):219-21. Epub 1995/04/01.
57. Platzer M, Likar R, Stein C, Beubler E, Sittl R. [Topical application of morphine gel in inflammatory mucosal and cutaneous lesions]. Schmerz. 2005;19(4):296-301. Epub 2004/11/30. Topische Applikation von Morphingel bei entzündlichen Haut- und Schleimhautläsionen.
58. Shaiova L, Lapin J, Manco LS, Shasha D, Hu K, Harrison L, et al. Tolerability and effects of two formulations of oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC; ACTIQ) in patients with radiation-induced oral mucositis. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2004;12(4):268-73. Epub 2004/01/30.
59. Darwish M, Kirby M, Robertson P, Tracewell W, Jiang JG. Absorption of fentanyl from fentanyl buccal tablet in cancer patients with or without oral mucositis: a pilot study. Clinical drug investigation. 2007;27(9):605-11. Epub 2007/08/21.
60. Sawynok J. Topical and peripherally acting analgesics. Pharmacological reviews. 2003;55(1):1-20. Epub 2003/03/05.
61. Zimmermann FM. Radiogene Nebenwirkungen: Oberer Gastrointestinaltrakt 2004. Available from: http://www.onkosupport.de/e974/e1743/e1813/e2091/e1820/ifo040102_56_F28.pdf.
62. Schön H. Neue topische Behandlungsmöglichkeiten bei oraler Mucositis - Das Augsburger Mundpflegeprogramm. KMT Kongress Dresden: Schön Helga; 2003; Available from: www.kmt-ag.de/Kongresse/dresden/vortraege/Mukositis.doc.
63. Rogers BB. Mucositis in the oncology patient. The Nursing clinics of North America. 2001;36(4):745-60, vii. Epub 2001/12/01.

64. Barber C, Powell R, Ellis A, Hewett J. Comparing pain control and ability to eat and drink with standard therapy vs Gelclair: a preliminary, double centre, randomised controlled trial on patients with radiotherapy-induced oral mucositis. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2007;15(4):427-40. Epub 2006/11/30.
65. Potting CM, Uitterhoeve R, Op Reimer WS, Van Achterberg T. The effectiveness of commonly used mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: a systematic review. *European journal of cancer care*. 2006;15(5):431-9. Epub 2006/12/21.
66. Dodd MJ, Dibble SL, Miaskowski C, MacPhail L, Greenspan D, Paul SM, et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2000;90(1):39-47. Epub 2000/07/08.
67. Madan PD, Sequeira PS, Shenoy K, Shetty J. The effect of three mouthwashes on radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck malignancies: a randomized control trial. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2008;4(1):3-8. Epub 2008/04/18.
68. Turhal NS, Erdal S, Karacay S. Efficacy of treatment to relieve mucositis-induced discomfort. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2000;8(1):55-8. Epub 2000/01/29.