

Aus der Klinik für Hämatologie und Onkologie  
München Klinik - Klinikum Neuperlach  
Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Leiter: Prof. Dr. med. Meinolf Karthaus  
und  
Aus der Medizinische Klinik und Poliklinik III  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael von Bergwelt

## **Orale Mucositis bei gastrointestinalen Tumoren unter Chemotherapie**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Eva Rosemann,

geb. Balážová

aus

Považská Bystrica

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
Der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Sebastian Stintzing

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Philipp Baumeister

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.01.2022

## **Gewidmet in Liebe und Dankbarkeit**

*Meinem lieben Mann,*

*meiner Familie*

*und*

*meinem Vater [†].*

## Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Eva Rosemann, geb. Balážová, dass ich die vorgelegte Dissertation selbstständig verfasst, mich außer der angegeben keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 29.09.21

Eva Rosemann

---

Datum

Unterschrift Doktorandin

## Kurzfassung

Die Dissertation befasst sich mit der Entstehung und dem Verlauf der oralen Mucositis bei der Therapie gastrointestinaler Tumore unter Chemotherapie mit 5-Fluorouracil und der zur Therapie mit 5-Fluorouracil hinzugefügten Antikörpern. 5-Fluorouracil wird bei gastrointestinalen Tumoren seit mehr als 30 Jahren angewandt und ist in seiner Wirksamkeit und vielen Toxizitäten von 5-Fluorouracil sehr gut bekannt. Zu den Toxizitäten zählt auch die orale Mucositis, deren Auftreten zwar bekannt, im Verlauf aber wenig untersucht ist. Die unter 5-Fluorouracil aufgetretene orale Mucositis wurde detailliert ausgewertet und der Einfluss der oralen Ko-Faktoren wie Mundhygiene und aktueller Zahnstatus auf die Ausprägung der oralen Mucositis hin untersucht. Bei den verwendeten Chemotherapie-Regimen handelte es sich um Standardtherapien für die Behandlung von Tumoren im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt. Es wurden daher Patienten mit Tumoren von Speiseröhre, Magen, Kolon, Rektum und Pankreas, in diese Beobachtung aufgenommen.

Das Ziel der Doktorarbeit war es, aus den Daten, Rückschlüsse auf den Ausprägungsgrad und den Verlauf der oralen Mucositis zu gewinnen und zu ermitteln, ob orale Faktoren wie Mundhygiene und Zahnstatus mit der Ausprägung der oralen Mucositis korrelieren.

## Abstract

The dissertation investigates the development and natural course of oral mucositis during the treatment of gastrointestinal tumors under chemotherapy with 5-fluorouracil and the antibodies added to the therapy with 5-fluorouracil. 5-Fluorouracil has been used in gastrointestinal tumors for more than 30 years and is well known for its efficacy and many toxicities of 5-fluorouracil. The toxicity also includes oral mucositis, the occurrence of which is known but the course is scarcely investigated. The oral mucositis recorded under 5-fluorouracil was evaluated in detail and the influence of oral cofactors such as oral hygiene and current tooth status on the characteristics of oral mucositis was investigated. The chemotherapy regimens used were standard therapies for the treatment of tumors in the upper and lower gastrointestinal tract. Patients with tumors of the esophagus, stomach, colon, rectum and pancreas were therefore included in this observation. The aim of the doctoral thesis was to draw conclusions upon the data, concerning the levels in which the characteristics show in the course of oral mucositis, and to determine whether oral factors such as oral hygiene and tooth status correlate with the manifestation of the oral mucositis.

## Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>                             | <b>4</b>  |
| <b>Kurzfassung .....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>Abstract .....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>Inhaltsverzeichnis .....</b>                                    | <b>6</b>  |
| <b>1      Einleitung.....</b>                                      | <b>8</b>  |
| 1.1     Klinische Darstellung der oralen Mucositis.....            | 11        |
| 1.1.1    Definition der oralen Mucositis.....                      | 11        |
| 1.1.2    Pathophysiologie, Ursachen der oralen Mucositis.....      | 13        |
| 1.1.3    Einteilung der oralen Mucositis .....                     | 14        |
| 1.1.4    Risikofaktoren der oralen Mucositis .....                 | 15        |
| 1.1.5    Symptome der oralen Mucositis.....                        | 16        |
| 1.1.6    Klinischer Verlauf der oralen Mucositis .....             | 19        |
| 1.1.7    Sekundäre Komplikationen der oralen Mucositis .....       | 20        |
| 1.1.8    Prävention der oralen Mucositis.....                      | 22        |
| 1.1.9    Therapie der oralen Mucositis.....                        | 24        |
| <b>2      Aufgabenstellung, Zielsetzung, Fragenstellung .....</b>  | <b>27</b> |
| <b>3      Methodik und Datenerhebung .....</b>                     | <b>28</b> |
| 3.1     Rekrutierung der Studienteilnehmer .....                   | 28        |
| 3.2     Datenerhebung .....  | 28        |
| 3.3     Chemotherapie-Protokolle, Medikation, Therapiewahl.....    | 31        |
| 3.3.1    Medikation.....   | 34        |
| 3.3.2    Chemotherapieregime .....                                 | 38        |
| 3.4     Schweregrade der oralen Mucositis und Mundhygiene.....     | 48        |
| 3.5     Patiententagebuch.....                                     | 48        |
| 3.6     Dokumentation und Auswertung der Daten .....               | 49        |
| 3.7     Literaturrecherche .....                                   | 49        |
| <b>4      Ergebnisse.....</b>                                      | <b>50</b> |
| 4.1     Patientenkollektiv, klinische Charakteristika.....         | 50        |
| 4.2     Demographie und Risikofaktoren.....                        | 51        |
| 4.3     Mundhygiene, Zahnstatus .....                              | 53        |
| 4.4     Patiententagebuch, Bildungsstatus und Kariesprävalenz..... | 56        |
| 4.5     Therapie .....   | 58        |
| 4.6     Orale Mucositis, Ausprägung.....                           | 61        |
| <b>5      Diskussion .....</b>                                     | <b>62</b> |

---

|           |   |            |
|-----------|---|------------|
| <b>6</b>  | <b>Zusammenfassung.....</b>                   | <b>68</b>  |
| <b>7</b>  | <b>Literaturverzeichnis .....</b>             | <b>70</b>  |
| <b>8</b>  | <b>Tabellenverzeichnis .....</b>              | <b>95</b>  |
| <b>9</b>  | <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>            | <b>96</b>  |
| <b>10</b> | <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>            | <b>99</b>  |
| <b>11</b> | <b>Anhang.....</b>                            | <b>100</b> |
| 11.1      | Anamnesebogen Allgemein.....                  | 100        |
| 11.2      | Anamnesebogen Oral.....                       | 101        |
| 11.3      | Patiententagebuch.....                        | 102        |
| 11.4      | Medikation .....                              | 103        |
| 11.4.1    | Salol N Mundwasser zur oralen Anwendung ..... | 103        |
| 11.4.2    | Tantum Verde.....                             | 103        |
| 11.4.3    | Octenidol .....                               | 105        |
| <b>12</b> | <b>Danksagung.....</b>                        | <b>107</b> |
| <b>13</b> | <b>Curriculum vitae.....</b>                  | <b>108</b> |

## 1 Einleitung

Jedes Jahr erkranken in Deutschland fast 500.000 Menschen neu an Krebs. Aufgrund der demografischen Entwicklung ist zwischen den Jahren 2015 und 2030 mit einem Anstieg der Krebsneuerkrankungen um rund 23 % zu rechnen. (Kaatsch et al., 2019)

Die gastrointestinalen [Magen-Darm betreffenden] Tumore gehören weltweit mit einer Million Neuerkrankungen pro Jahr, nach den Lungenkrebskrankungen und Brustkrebs-erkrankungen, zu der dritthäufigsten Krebsform. In Deutschland sind gastrointestinale Tumore für etwa 25% aller Neoplasien verantwortlich. Damit sind diese Tumore die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen und die dritthäufigste bei Männern. (Vinson et al., 2016) (Parkin et al., 2005)

Nach dem 50. Lebensjahr steigt die Inzidenz an gastrointestinalen [GI] Tumoren zu erkranken signifikant an. (Birkner, 2003) (Winawer et al., 1997)

Bis zu 35% der Patienten mit GI-Tumoren weisen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, Fernmetastasen auf. Der häufigste Ort der Metastasierung ist die Leber, da der Tumor einen Anschluss an das portal-venöse System hat. Die Lebermetastasen des GI-Traktes gehören zu den häufigsten hämatogen entstandenen Tumorabsiedlungen. Bei der Diagnosestellung weisen ca. 14,5 - 25% der Erkrankten Lebermetastasen auf. Im Verlauf der Tumorerkrankung entwickeln etwa 50% aller Patienten mit GI-Tumoren Lebermetastasen. Bei Rektumtumoren sind die Metastasen häufig auch in der Lunge zu finden. (Pox et al., 2013) (Kune et al., 1990) (Hackl et al., 2014) (Leporrier et al., 2006) (Kanas et al., 2012)

Eine der schlechtesten Prognosen unter den Tumorarten im GI-Bereich, hat das Pankreaskarzinom. Das liegt daran, dass weniger als 10% dieser Tumore in frühen, potentiell heilbaren Stadien diagnostiziert werden und wirksame Maßnahmen in der Frühdiagnostik fehlen. (Siegel, Miller & Jemal, 2019)

Zu den Säulen der Tumortherapie, gehören die Chirurgie, die Strahlentherapie und die systemische Chemotherapie. Diese Therapiemaßnahmen werden oft in Kombinationen eingesetzt. Deswegen zählt die Tumortherapie heutzutage zu einem interdisziplinären Behandlungskonzept. Die optimale Behandlungsstrategie wird in sogenannten „Tumorboards“ einzeln für jeden Patienten erarbeitet. Die Größe des Tumors und auch die schwere der Metastasierung verlangen oft die Entfernung von einzelnen Darmabschnitten. Hierbei kommt dann zum chirurgischen Eingriff die Chemotherapie mit zum Einsatz. Chemotherapie und Radiotherapie können den Verlauf des Tumors beeinflussen, bleiben in den meisten Fällen aber palliativ ausgerichtet.

Die Ernährung und die Verdauung können sich bei Tumoren des GI-Traktes verändern. Die Folge davon können Mangelernährung und ein Verlust des Körpergewichts sein. Im Laufe der Erkrankung ist etwa die Hälfte aller Krebspatienten davon betroffen. (Suzuki et al., 2013) Bei der Entwicklung einer krebsbedingten Mangelernährung spielen ver-

schiedene Faktoren zusammen eine Rolle. Der Hormonhaushalt und Stoffwechselhaushalt werden durch Zytokine negativ beeinflusst. Diese Botenstoffe des Immunsystems verursachen chronische Entzündungen. Die Aufnahme und Verwertung der Nährstoffe im GI-Trakt ist gestört. Körpereigene Eiweiße werden schneller zersetzt und der Neuaufbau wird verlangsamt. Die Fettmasse und Muskelmasse wird abgebaut. Es kommt zu einem katabolen Zustand, der zur Anorexie [Abmagerung] und Tumorkachexie [Gewichtsverlust durch Tumorbehandlung] führt. Bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen wird eine tumorbedingte Abmagerung bei fast allen Tumorentitäten beobachtet (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006), dabei entwickeln Patienten mit gastrointestinalen Krebserkrankungen in bis zu 80% im Verlauf ihrer Krebserkrankung eine Kachexie. (von Haehling & Anker, 2014)

Zytostatische Chemotherapien hemmen neben den Krebszellen regelhaft auch gesunde, sich schnell teilende Zellen, u.a. Blutzellen und Schleimhautzellen. Als bekannte Nebenwirkung treten daher häufig Wachstumsstörungen im Bereich der Schleimhäute, verbunden mit Schleimhautentzündungen auf. Die gastrointestinale Mucositis kann jede Stelle des Verdauungstraktes betreffen. (Al-Dasooqi et al., 2013) Die orale Form der Mucositis ist schmerhaft, führt zu Schluckstörungen und kann den Ernährungszustand des Patienten beeinträchtigen. Durch die Schädigung der Schleimhautbarriere erhöht sich das Infektionsrisiko und dadurch kann sich der Krankenhausaufenthalt verlängern. (Curra et al., 2018)

Nicht alle Patienten sind von der oralen Mucositis [OM] gleichermaßen betroffen. Die Mucositis stellt nicht nur für die Patienten eine große Belastung dar, auch das medizinische Personal wird gefordert. Die geplante Behandlung muss oft verschoben oder ganz eingestellt werden. Darüber hinaus hat Mucositis aufgrund der Kosten im Zusammenhang mit Symptommanagement, Ernährungsunterstützung, Management von Sekundärinfektionen und Krankenaufenthalten erhebliche wirtschaftliche Auswirkungen. (Volpato et al., 2007) (Elting et al., 2003)

Die OM entsteht typischerweise zwischen dem siebten und dem zehnten Tag nach Beginn einer Chemotherapie. Die Beschwerden persistieren etwa eine Woche lang und heilen nach 14 bis 21 Tagen spontan ab. (Saadeh, 2005)

Das Risiko einer OM hängt von der verwendeten Medikamentenart und ihrer Dosis ab. Parulekar et al. haben geschätzt, dass die Chemotherapie induzierte Mucositis bei Patienten, die mit Standard- bzw. Hochdosis-Chemotherapie behandelt werden, zwischen 40 und 76% schwankt. (Parulekar et al., 1998)

Obwohl die OM eine bekannte Komplikation ist, gibt es heutzutage immer noch keine klar definierte geschweige denn Prophylaxe oder Behandlungskonzepte, die allgemein akzeptiert sind. Seit mehr als zwanzig Jahren zielen die grundlegenden Strategien der OM auf die Schmerzlinderung und auf eine Prävention infektiöser Komplikationen ab. (Rosenthal & Karthaus, 2001) (Karthaus, Rosenthal & Ganser, 1999)

Aufgrund ihrer Häufigkeit, ihres einfachen Zugangs und ihrer Auswirkungen auf den Verlauf und die Symptomatik, wurde im Rahmen der gastrointestinalen Mucositis die orale Form am Besten beschrieben. (Sonis et al., 2004) Mit einer schweren Mucositis verbundene Schmerzen können so intensiv sein, dass Opiate für die Schmerzkontrolle erforderlich sein können. Die OM beeinflusst die normale Mundfunktion, die Sprache, die Nahrungsaufnahme und die Medikamenteneinnahme. (Bellm et al., 2000) (Rose-Ped et al., 2002) (Syrjala & Chapko, 1995) (Epstein & Stewart, 1993)

Epstein et al. vermuten, dass Zahnbefall die Schwere der Mucositis beeinflussen kann. Die Rolle der "normalen" Mundflora und der mikrobiellen Zusammensetzung ist aber bei der Entstehung von OM unklar. (Epstein & Schubert, 2003)

Zahnärzte können vor Beginn der Krebstherapie vorbeugende Maßnahmen ergreifen, um das Auftreten von Problemen zu verringern. Die zahnärztliche Beurteilung, Behandlung und Aufklärung sind für alle Patienten wichtig. Die Zahnärzte sollen während der gesamten aktiven Behandlung interdisziplinarisch eingebunden sein. (McGuire et al., 2013) (Saadeh, 2005)

Es gibt nur wenige Studien, die die Auswirkungen der Zahnpflege auf die Prävention oder Behandlung der OM untersucht haben. Grundlegende Mundpflege, bestehend aus regelmäßig eingeführten Mundpflegeprotokollen, Zahnpflege vor Beginn und während der Krebstherapie sowie die Verwendung milder Mundspülungen wie normaler Kochsalzlösung oder Natriumbikarbonat, gilt seit langem als Grundlage für eine solide Mundhygiene bei Patienten, die eine Krebsbehandlung erhalten. (McGuire et al., 2013)

Eine gute Mundhygiene kann die Schwere der OM verringern. Das Risiko einer Bakteriämie wird bei neutropenischen Patienten [abgesunkene Anzahl der weißen Blutkörperchen] nicht erhöht. Eine intensive Mundpflege reduziert die Entstehung einer OM um 70%, verzögert die Zeit bis zum Auftreten einer Mucositis und verkürzt die Dauer einer mittelschweren bis schweren Mucositis. (Borowski et al., 1994) (Epstein & Schubert, 2003)

Das Ziel der vorgelegten Dissertation war es, aus der Beobachtung und Bewertung der Veränderungen in der Mundhöhle, die innerhalb von den ersten drei Chemotherapiezyklen erhoben wurden, Rückschlüsse auf den Grad der Ausprägung und den Verlauf der OM zu gewinnen und zu erfassen, ob Faktoren wie Mundhygiene und Zahnstatus mit der Ausprägung der OM korrelieren. Aus dieser Studie wurden Patienten ausgeschlossen, die sich schon einer vorherigen Chemotherapie unterzogen haben, die vor weniger als 12 Monaten stattgefunden hat. In regelmäßigen Abständen erfolgte bei den Patienten eine Untersuchung der Mundhöhle, sowie der perioralen und intraoralen Schleimhaut. Auch eine Strahlentherapie wirkt sich auf Schleimhäute aus, allerdings nur, wenn sie im Bestrahlungsfeld liegt. Dies ist nicht Bestandteil der Arbeit, da bei den begutachteten Patienten keine Bestrahlungen im Mundschleimhautbereich stattgefunden haben.

## 1.1 Klinische Darstellung der oralen Mucositis

Eine zytostatische Chemotherapie trifft schnell teilende und empfindliche Zellen. Dabei werden neben den Tumorzellen [Wirkung] auch andere schnell teilende Zellen und Gewebe geschädigt, u.a. die Schleimhäute des gesamten Gastrointestinaltraktes [Nebenwirkung]. Dabei kann sich in der Mundhöhle eine orale Mucositis [OM] als Ausdruck der Schleimhautschädigung ausbilden. Typische Anzeichen sind Schmerzen, Rötungen, Schwellungen, Brennen, Wundsein und Geschmacksveränderungen. Bei starker Ausprägung können sich schmerzhafte Geschwüre [Ulzerationen] im Mund bilden. Durch die intakte Schleimhaut können in den abwehrgeschwächten Körper nach einer Chemotherapie, Bakterien, Pilze und Viren eindringen. Die OM stellt damit einerseits eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten dar und kann andererseits die onkologische Behandlung limitieren, oder zum Abbruch führen. Die OM ist in der Regel sehr schmerhaft, erfordert bei schweren Verlaufsformen die Gabe von Analgetika und Opioiden. (Murphy, 2007) (Lalla et al., 2014)

Die bei der Tumortherapie eingesetzten Chemotherapeutika können unterschiedlich schwere Auswirkungen auf die Mundschleimhaut entwickeln. Die Häufigkeit der OM liegt bei der konventionellen Chemotherapie bei etwa 20% bis 40%. Bei einer hochdosierten Chemotherapie tritt OM bei bis zu 80% der Patienten auf. (Sonis S. T., 2004) (Lalla et al., 2014) Das Auftreten einer OM wird typischerweise beim Einsatz von 5-Fluorouracil [5-FU], insbesondere bei der Gabe als Bolus, beobachtet. (Naidu et al., 2004) Die 5-FU Therapie ist bei Tumoren des Magen-Darm-Traktes in den meisten Chemotherapie-Protokollen enthalten. (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006) (Sonis & Clark, 1991) (Peterson et al., 2015)

Bei bis zu 90% der Patienten wird bei der Verwendung von 5-FU eine OM beobachtet. Die Bolus-Gabe dieses Mittels zeigt eine höhere Toxizität [19,6% der Patienten mit OM] als die kontinuierliche Infusion [3,6% der Patienten mit OM]. (Curra et al., 2018) Weibliche Patienten entwickeln häufiger eine orale Mucositis bei einer Therapie mit 5-Fluorouracil als männliche Patienten. (Sonis S. T., 1998)

### 1.1.1 Definition der oralen Mucositis

Die Mundschleimhautentzündung ist eine bekannte Nebenwirkung der Chemotherapie und Radiotherapie maligner Tumoren. Die OM ist der zweithäufigste dosislimitierende Faktor bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten. (Peterson & Cariello, 2004)

Die Mucositis kann sowohl die Mundschleimhaut als auch die Darmschleimhaut befallen. Die anatomischen und funktionalen Eigenschaften führen dazu, dass diese in orale Mucositis (OM) und gastrointestinale Mucositis aufgeteilt wird. (Niscola et al., 2007)

Hochdosierte Chemotherapien kombiniert zusammen mit Strahlentherapie in Kopfbereich, Halsbereich, Brustwand, Bauch und Becken, führen zur deutlichen Verminderung

der Lebensqualität. Das Auftreten von oraler Mucositis kann die Inzidenz von 40% überschreiten und die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. (Peterson, 1999) (Epstein et al., 1999) (Epstein et al., 2001) (Trotti, 2000)

### 1.1.2 Pathophysiologie, Ursachen der oralen Mucositis

Die Geschichte der Mucositis ist so alt wie die Anwendungen von Chemotherapie und Bestrahlungsformen im Einsatz gegen den Krebs selbst. Obwohl regelmäßig über eine der schlimmsten Nebenwirkungen der Krebstherapie berichtet und diese dokumentiert ist, wurde relativ wenig über die Komplexität der Pathogenese der Mucositis berichtet. (Sonis S. T., 2009)

Die OM folgt einem komplexen Pathomechanismus auf zellulärer und molekularer Ebene. Sie stellt den Höhepunkt einer Reihe von biologisch komplexen und interaktiven Ereignissen, die in allen Geweben und Zellen der Schleimhaut auftreten. (Sonis et al., 2004) Die basalen Epithelzellen werden durch direkte zytotoxische Wirkung geschädigt und dadurch kommt es zur gestörten Regeneration, Atrophie und Ulzeration. Dieser Mechanismus ist sehr umfassend. Sonis et al. zeigen Hinweise auf eine genetische Prädetermination. Der Schädigung der Epithelzellen geht eine Schädigung des Gefäß-Bindgewebssystems und Reaktionen in allen Mucosabereichen voraus. (Sonis S. T., 2004)

Den pathophysiologischen Verlauf, der zu einer Mucositis führt, charakterisieren 5 Phasen. Jede dieser Phasen bietet ein potenzielles Ziel für eine therapeutische Intervention. Dieses 5-Phasen Modell entwarfen Sonis et al. und ist heute die Grundlage für die Entwicklung weiterer Therapieschematas. (Al-Ansari et al., 2015) (Sonis et al., 2004) (Sonis S. T., 2004) (Sonis S. T., 2011) (Sonis S. T., 2002) (Kuenen et al., 2003) (D'Hondt et al., 2006)

Die Phasenaufteilung:

1. **Phase I: Initiation, Initierung:** Erzeugung vom oxidativen Stress, nach Chemotherapie oder Bestrahlung treten Schäden in der Schleimhaut und der Submukosa auf.
2. **Phase II: Nachrichtengenerierung, primäre Zerstörungsantwort:** Regulierung von Transkriptionsfaktoren, Produktion von Interleukinen [Botenstoffen] IL-1, IL-2, IL-6. Zu diesem Zeitpunkt ist die Schleimhaut klinisch normal.
3. **Phase III: Signalisierung und Verstärkung:** Erhöhte Zytokinproduktion, Gewebezerstörung.
4. **Phase IV: Entzündung und Ulzeration:** Sichtbare Erosionen und Geschwüre, bakterielle Besiedlung, Entzündung.
5. **Phase V: Wundheilung:** Die Schleimhaut scheint klinisch normal zu sein, die Umgebung wurde verändert und kehrt nicht in ihren ursprünglichen Normalzustand zurück. Der Patient ist dem Risiko einer nachfolgenden Verletzung durch antineoplastische Behandlungen ausgesetzt.

### 1.1.3 Einteilung der oralen Mucositis

Es existieren bei Krebspatienten verschiedene Skalierungen zur Beurteilung der oralen Mucositis. Bis heute konnte sich keine einheitliche Klassifizierung durchsetzen. Die verbreitesten Einteilungen sind die nach der Weltgesundheitsorganisation [WHO] und dem National Cancer Institute [NCI]. In insgesamt 81% der Fälle kommen Skalen der Weltgesundheitsorganisation [WHO] und dem National Cancer Institute [NCI] zur Anwendung. Die NCI-Skalen zu 43% und die WHO-Skalen zu 38%. (Scully, Sonis & Diz, 2006) (Sonis et al., 2004) (Bollig, 2016)

Wir haben in unserer Studie bei der Erhebung die WHO-Einteilung verwendet.

Die WHO-Einteilung ergibt sich durch mehrere Einzelkomponente:

- Objektive Beurteilung von Mundschleimhautrötungen, Ulzerationen
- Subjektive Beurteilung des Patienten bzgl. Schmerzen, Brennen, Gefühl von Wundsein
- Form der aktuellen Nahrungsaufnahme (fest, flüssig, keine orale Nahrungsaufnahme möglich)

Man unterscheidet verschiedene Grade der OM, von der intakten Mundschleimhaut bis hin zur OM in ihrer schwersten Verlaufsform. Bei der Einteilung nach WHO wird bei sichtbaren Geschwüren ohne Größenangabe und Lokalisation von Grad 2 gesprochen. Diese Grade basieren auf dem Vorhandensein von Anzeichen wie Erythem und Läsionen in isolierter Form oder in Verbindung mit Symptomen wie Schmerzen und Schluckbeschwerden. (Peterson et al., 2015)

**Schweregrade der oralen Mucositis nach WHO** (Stone et al., 2007) (Peterson et al., 2011) (Peterson et al., 2015) (Villa & Sonis, 2015) (WHO, World Health Organization, 1979)

- Grad 0:** Normale Mundschleimhaut ohne Veränderungen, keine orale Mucositis.
- Grad 1:** Rötungen, Wundsein und Brennen, geringe Schmerzen, leichte Empfindlichkeit, keine Schwierigkeiten bei Aufnahme von fester Kost.
- Grad 2:** Schmerzhafte Erytheme, Entzündungen und Geschwüre, feste Nahrungsaufnahme möglich.
- Grad 3:** Größere Entzündungen und Ulzerationen, starke und dauerhafte Schmerzen, flüssige Nahrungsaufnahme. Selbst Trinken bereitet zunehmend Probleme. Auch beim Sprechen treten Schmerzen auf.
- Grad 4:** Schwerste Verlaufsform, tiefe Geschwüre, qualvolle Schmerzen, keine Nahrungsaufnahme möglich. Abbruch der Therapie.

Ab Grad 3 spricht man von einer schweren oralen Mucositis. Selbst das Trinken bereitet den Betroffenen zunehmend Probleme. Auch beim Sprechen treten Schmerzen auf. Bei einem Schweregrad von 3-4 ist die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigt. Der Abbruch oder die Verzögerung der Therapie kann die Folge sein. (Treister & Sonis, 2007)

### 1.1.4 Risikofaktoren der oralen Mucositis

Das Risiko für eine Entstehung der oralen Mucositis ist abhängig von den verwendeten Substanzen und der Therapieintensität. (Barasch & Peterson, 2003) Auch bestimmte Risikofaktoren und Risikogruppen beeinflussen die Entstehung der OM.

#### Risikofaktoren:

- Schlechte Mundgesundheit und Mundhygiene (Dodd et al., 1999) (Rapoport et al., 1999)
- Vorbestehende Mundsäden, Parodontale Erkrankungen (Dodd et al., 1999)
- Reduzierter Speichelfluss, Mundtrockenheit (D'Hondt et al., 2006) (Rapoport et al., 1999)
- Genetische Faktoren (D'Hondt et al., 2006)
- Eingeschränkte Nierenfunktion und Leberfunktion (Cinausero et al., 2017) (Blijlevens et al., 2008)
- Eine vorausgegangene Tumortherapie, bei der schon orale Mucositis aufgetreten ist (Nishimura et al., 2012)
- Alkoholkonsum (D'Hondt et al., 2006)
- Rauchen (Dodd et al., 1999)
- Scharfes Essen, Mundwässer auf alkoholischer Basis (Larson et al., 1998)
- Genetische Faktoren [homo- oder heterozygoter DPD-Mangel]

#### Risikogruppe:

- Ausgangsleistungsstatus wie schlechter Ernährungs- / allgemeiner Gesundheitszustand, schlechte Mundgesundheit, Mundhygiene (Blijlevens et al., 2008)
- Kinder und Jugendliche (Balducci & Extermann, 2000)
- Patienten über 50 Jahre (Stein et al., 1995) (Balducci & Extermann, 2000) (D'Hondt et al., 2006) (Zalcberg et al., 1998)
- Patienten mit Diabetes mellitus (Preshaw et al., 2011)
- Patienten unter einer Cortison-Langzeittherapie (Peterson et al., 2015)
- Immungeschwächte Patienten (Peterson et al., 2015)

- Patienten unter Hochdosischemotherapie (Peterson et al., 2015)
- Patienten unter Strahlentherapie bei Kopf- und Halskrebs (Peterson et al., 2015)
- Bei Mangelernährung (Peterson et al., 2015)
- Bei Patienten nach einer Knochenmarktransplantation / Stammzelltransplantation (Peterson et al., 2015)
- Bei Neutropenie (Rapoport et al., 1999)

### 1.1.5 Symptome der oralen Mucositis

#### Schmerzen

Der chronisch persistierende Charakter des Krebsschmerzes führt zur Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, zum physischen Verfall und zur Veränderung vom psychischen und sozialen Verhalten des Patienten. Schmerz entsteht in den Schmerzrezeptoren [Nozizeptoren] die auf verschiedene Reize reagieren [u.a. Verletzung]. Dabei stellt Schmerz eine komplexe Sinnesempfindung dar, die von Nozizeptoren des peripheren Nervensystems ausgelöst wird. Sie wird im ZNS verarbeitet und bewertet. (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006)

Aus pathophysiologischer Sicht sind Tumorschmerzen einteilbar in somatische [Oberflächen- /Tiefenschmerz] oder viszerale [Eingeweideschmerz] Nozizeptorschmerzen. 30% der Patienten klagen zusätzlich über neuropathische Schmerzen [Nervenschmerz], die als brennend oder einschießend geschildert werden. (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006)

Die Schmerzinformationen werden durch die Nervenfasern weitergeleitet. Diese kann man in schnelle [A-Delta-Fasern] und langsame [C-Fasern] einteilen.

Bei neuropatischen Schmerzen, die über A- $\delta$ -Fasern Fasern auftreten, sind Analgetika unwirksam. Opioide werden bei nozizeptiven Schmerzen eingesetzt. (Niscola et al., 2007)

Schmerz ist ein klinisch bedeutender Bestandteil der Mucositis. Problematisch ist oft sein kurzer aber starker Charakter. Das führt in vielen Situationen zur Unterbehandlung von Schmerzen bei Mucositis. Allerdings wurde bei bis zu 8% der Patienten eine Opioidanalgesie verschrieben. (McGuire et al., 1993) (McGuire et al., 1998) (Epstein & Schubert, 1999) (Bellm et al., 2000)

Der Schmerzcharakter bei oraler Mucositis ist anfangs brennend, später verstärkt sich der Schmerzcharakter und wird intensiv. Diese wurden von einem Patienten in einer Studie von Wong et al. als „razor blades cutting up your insides“ beschrieben. (Wong et al., 2006) (Bollig, 2016)

Die Schmerzen, die bei OM auftreten, sind abhängig von der Gewebeschädigung, der Sensibilisierung der Schmerzrezeptoren, der Entwicklung von Entzündungsmediatoren und Schmerzmediatoren und der individuellen Variation. Es wurde gezeigt, dass die mit

der OM verbundenen Schmerzwerte eng mit der Schwere der Schleimhautschädigung übereinstimmen. (Epstein & Schubert, 2003)

Schleimhautinfektionen und Geschwüre verursachen bei OM Entzündungen mit Schwel-lungen, die schmerhaft sind. (Wong et al., 2006)

Die mit den Läsionen verbundenen Schmerzen können zur Unfähigkeit der oralen Nah- rungsaufnahme führen und verlangen dann eine Ernährungsumstellung, in schweren Fällen zur kompletten parenteralen Ernährung oder bei längerer Dauer auch alternativ zu einer Ernährungssonde. Bei starken Schmerzen kommt Verwendung von Schmerz- mitteln und Opioiden zum Einsatz oder aber es kann zum Abbruch der Krebstherapie führen. (Peterson et al., 2015)

### Blutungen

Die Mundschleimhaut und auch das Zahnfleisch sind sehr empfindlich und neigen bei Entzündungen und Verletzungen leicht zur Blutung. Die Inzidenz bei Chemotherapie-Patienten liegt bei 15%. (Kim et al., 2012)

Schleimhautblutungen können auftreten, diese sind auf die Ablösung von Pseudomem- barnen der Ulzerationen zurückzuführen. (Scardina, Pisano & Messina, 2010)

Blutende Schleimhäute schrecken die Patienten ab, der gewohnten Mundpflege nach-zugehen. Durch die nachlässige Mundhygiene kann es zu weiteren Schäden am Ge-bissystem kommen und auch zur Verschlechterung von der oralen Mucositis. Es kommt dann zu einem Circulus Vitiosus der die orale Mucositis weiter unterhält.

### Xerostomie /Mundtrockenheit

Speichel hat eine wichtige Rolle im Gleichgewicht der Mundflora. (Epstein et al., 2002) Eine verminderte Speichelsekretion macht sich ab der zweiten Woche der Chemothera-pie bemerkbar. (Wong et al., 2006) Laut Brown und Wingrad liegt die Inzidenz der Xero-sotomie bei Krebspatienten zwischen 29-77%. (Brown & Wingard, 2004) Anzeichen für die Mundtrockenheit sind blasses und atrophische Schleimhäute.

Mundtrockenheit erschwert das Kauen, Schlucken und das Sprechen. Mundgeruch, Ge-schmacksstörungen, Mundbrennen und Zungenbrennen können auftreten. Die Schleim- haut ist anfällig für Krankheitskeime. Die Xerostomie äußert sich klinisch durch eine all-gemeine Trockenheit. Mit der Xerostomie gehen Veränderungen der Zungenoberfläche, Mundwinklerhagaden und rissige Lippen einher. Häufig führt dies bei Prothesenträgern zu Schwierigkeiten beim tragen der Prothese.

Xerostomie führt auch zum erhöhten Kariesrisiko, weil die remineralisierende Funktion des Speichels fehlt. (Deng et al., 2015)

### Dysgeusie [Geschmacksstörung]

Bis zu ca. 15% der Patienten klagen am Ende der Therapie über Dysgeusie. (Mosel et al., 2011) Es wird angenommen, dass die Geschmackszellen und Mikrovilli zerstört werden, was dazu führt, dass die Unterscheidung zwischen süß und salzig fehlt. Zudem wird die Wahrnehmung von bitteren Stoffen verstärkt. Das führt zu verminderter Nahrungs-zufuhr, Dehydratation und Gewichtsverlust. Während der Chemotherapie geben 56-76% der Patienten Dysgeusie an. Nach Beenden der Behandlung sind es immernoch ca. 15%. (Mosel et al., 2011) (Shih et al., 2003)

Durch verminderten Speichelfluss, also durch die Mundtrockenheit, werden die Geschmacksstoffe der Nahrung nicht genügend gelöst. Wodurch auch die Geschmacks-empfindung herabgesetzt wird. (Vissink et al., 2003)

### Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen

Eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von Appetitlosigkeit spielen entzündliche Zytokine [IL-6 und TNF- $\alpha$ ], die vom Tumor produziert und vom Immunsystem aktiviert werden. Erhöhte IL-6- und TNF- $\alpha$ -Spiegel führen zu einem geringen Appetit und einer Ver-ringerung der Nahrungsaufnahme. (Wolsk et al., 2010)

Die Nahrungsaufnahme ist auch aufgrund von durch Chemotherapie verursachte Übel-keit oft schwierig. (Berger et al., 2018)

Über die Hälfte aller Krebskranken klagt über Appetitlosigkeit mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen. Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen bei einer Tumorthерапie sind ein zusammenhängender Symptomkomplex. Während der Chemotherapie kommt es bei 20-30% der Patienten zum Erbrechen und bei 40-50% tritt Übelkeit auf. (Aapro et al., 2012)

Für diese Beschwerden gibt es keine anerkannten Therapierichtlinien. Die Symptome müssen dennoch gut behandelt werden, da es ansonsten zu einem Gewichtsverlust kommen kann. Alle Patienten sollten gemäß Leitlinien zur supportiven Therapie vorsorg-lich Antiemetika vor der eigentlichen Chemotherapie oder gleichzeitig zu der Chemothe-rapie erhalten. Diese Empfehlungen sind den aktualisierten MASCC /ESMO Leitlinien zu entnehmen. (Aapro et al., 2016) (Roila et al., 2016) (Razvi et al., 2019) (MASCC/ESMO Antiemetic Guidelines, 2019) (Jordan et al., 2019)

### Dysphagie, Mangelernährung, Gewichtsverlust

Dysphagie beschreibt Schwierigkeiten beim Schlucken. Diese können bereits in den ers-ten vier Wochen nach Beginn der Chemotherapie auftreten. (Wong et al., 2006)

Im Rahmen der OM sind dafür Schmerzen, Mundtrockenheit und Geschmacksverände-rung verantwortlich. Die Nahrungsaufnahme fällt den Betroffenen schwer, es kommt zu Unterversorgung mit Nährstoffen und Flüssigkeiten, was zur Gewichtsabnahme führt. Ein Gewichtsverlust wurde in einer Studie von Karis et. al. mit einer Prävalenz von 57%

dokumentiert. (Karis, 2007) (Epstein, 1988) Gewichtsverlust ist ein komplexes, unspezifisches Syndrom. Mit einer Prävalenz von über 50% kommt das Syndrom sehr häufig vor. (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006) Bei 48 - 61% der Patienten mit kolorektalen [KRK] Tumoren, tritt ein Gewichtsverlust von mindestens 10% auf. (Bedikian et al., 1984)

Leichte Verlaufsformen der OM können mit enteraler Zusatzernährung behandelt werden. Für diese leichteren Formen, in denen die Patienten nicht in der Lage sind ausreichend zu essen und bei denen eine Mangelernährung entsteht, gibt es Nährstoffe in konzentrierter Form als Ergänzung zum normalen Essen. So kann die Versorgungslücke, die durch eine unzureichende Nährstoffzufuhr entsteht, gezielt geschlossen werden. (Epstein & Chow, 1999)

Eine künstliche Ernährung bei Patienten mit KRK-Tumoren, die mit Gewichtsabnahme wegen Mangelernährung korreliert, liegt bei 20-30%. (Vissink et al., 2003) Zu der künstlichen Ernährung zählt die Magensonde. In einer Studie von Vera Llonch et al. lag die Inzidenz für die Magensonde bei Patienten mit OM je nach Schweregrad zwischen 7,2-19,7%. (Vera-Llonch et al., 2006)

### **1.1.6 Klinischer Verlauf der oralen Mucositis**

Die orale Mucositis wird als die Folge einer Reihe von biologischen Ereignissen beschrieben, die in der Submucosa beginnen und sich zum Epithel hin fortsetzen. Die OM verläuft nicht immer gleich. Je nach dem vorher beschriebenen Schweregrad [nach WHO Grad 0-4] unterscheiden sich auch die Symptome. (Peterson et al., 2015)

Nach dem Beginn der Chemotherapie treten die ersten klinischen Symptome der OM in der Regel innerhalb von 14 Tagen auf. (Sonis S. T., 2011) (Scully, Sonis & Diz, 2006) (Harris, 2006) (Napeñas et al., 2007)

Zum Ende der ersten Woche nach Therapiebeginn entstehen Rötungen und Empfindlichkeiten der Mundschleimhaut, brennendes Gefühl wird auch beschrieben. Danach treten Schmerzen und Blutungen auf, gefolgt von Ulzerationen, die nach 14 Tagen entstehen. (Scully, Sonis & Diz, 2006) (Brown & Wingard, 2004) (Harris, 2006)

Nach einer Woche kommt es zur verminderten Bildung von Speichel, es kommt zur Mundtrockenheit, die sich nach 4 Wochen in Schluckstörungen beobachten lässt. Eine normale Nahrungsaufnahme ist aber weiterhin möglich. (Georgiou et al., 2012) Eine Chemotherapieinduzierte OM dauert zwischen 3 und 14 Tagen nach der Entstehung. (Georgiou et al., 2012) (Niscola et al., 2007) Diese tritt zuerst am weichen Gaumen, an der vorderen Zungenoberfläche, im Mundboden und der bukkalen [innere Backenseite] und labialen [im Lippenbereich] Schleimhaut auf. Die Heilung erfolgt typischerweise 2 bis 3 Wochen nach Abschluss der Chemotherapie. Bei aggressiveren Protokollen kann die OM noch mehr als 4 Wochen nach dem Therapieende bestehen. (Epstein & Schubert, 2003)

Die Mucositis bei Hochdosis-Chemotherapie-Regimen heilt zumeist sehr rasch ab. Hier ist die OM von Grad 4, was die schwerste Verlaufsform darstellt [siehe Abschnitt 1.1.3.

Aufteilung der OM], manchmal in wenigen Tagen abgeheilt und hängt mit dem Wiederanstieg der Neutrophilen zusammen. (Karthaus et al., 1998)

Laut Sonis et al. umfasst die OM mehrere Phasen. In dem Abschnitt Pathophysiologie ist eine ausführliche Aufteilung aufgeführt, hier die verkürzte Version: (Sonis S. T., 1998) (Sonis S. T., 2004)

**Phase 1:** Initiation

**Phase 2:** Primäre Zerstörungsantwort, Erzeugung von Botenstoffen

**Phase 3:** Signalverstärkung

**Phase 4:** Ulzeration

**Phase 5:** Heilung

### **1.1.7 Sekundäre Komplikationen der oralen Mucositis**

#### Infektionen

Die Mundhöhle beherbergt über 700 verschiedene Arten von Mikroorganismen. Diese sind in der Lage sich gegen die pathogene Mikroorganismen zu verteidigen und so den Mundgesundheitszustand aufrechtzuerhalten. Die pathogenen Mikroben können zu Infektionen führen. (Berger et al., 2018) (Morse et al., 2018) (Marsh, 2005) (Kolenbrander et al., 2006) (Hojo et al., 2009) (Roberts & Darveau, 2002)

OM in Kombination mit Veränderungen des Speichels wie Abfall des pH-Wertes oder der Mangel an Immunproteinen, können auch Infektionen begünstigen. (Shih et al., 2003) Bei offenen Stellen wie Ulzerationen, wird die natürliche Schutzbarriere gegenüber Mikroorganismen aufgehoben. Das kann zum Eindringen von Erregern durch die gestörte Schleimhautbarriere und ein Einschleppen der Erreger in die Blutbahn führen [z.B. *Streptococcus viridans*] und nachfolgend über die Blutbahn zu systemischen Erkrankungen wie Lungenentzündung [Pneumonie] und chronischer obstruktiven Lungenerkrankung [COPD] oder Endocarditiden [Herzmuskelentzündung], Meningitiden [Hirnhautentzündung] führen. (Shih et al., 2003) (Khan & Wingard, 2001) (Neppelenbroek, 2015) (Mitchell, 2003)

Begünstigt wird die Ausbreitung von Infektionen durch eine zusätzliche Neutropenie [Absinken der neutrophilen Granulozyten unter 1000 /mm<sup>3</sup>]. (Brown & Wingard, 2004) Der Zusammenhang von Neutropenie und Infektionen wurde bereits in den 1960er Jahren von Bodey et al. beschrieben. (Bodey et al., 1966)

Elting et al. konnte aufzeigen, dass bei Tumorpatienten, die an Neutropenie und Thrombozytopenie leiden, das Infektionsrisiko und Blutungsrisiko durch orale und gastrointestinale Mucositis erhöht ist. (Elting et al., 2003)

Zahnbelag ist ein polymikrobieller Biofilm im Mund, der beim Menschen Infektionen wie Zahnpulpa und Parodontitis [Zahnbetterkrankung] verursachen kann. (Morse et al.,

2018) Eine stark gefährdete Gruppe für die Entstehung der OM stellen vor allem ältere Menschen dar. Das Vorhandensein von altem Biofilm, eingeschränkte manuelle Geschicklichkeit um ihren Zahnersatz mechanisch zu reinigen, kann zu Entzündungen führen. (Neppelenbroek, 2015) Infektionen, die mit der Bildung von Biofilmen verbunden sind, umfassen Mukoviszidose, Klappenendokarditis, Mittelohrentzündung und Parodontitis. (Berger et al., 2018)

### Bakterien

Durch ein abgeschwächtes Immunsystem während der Chemotherapie können Bakterien, die die Schleimhäute besiedeln nach der Invasion zu einer Bedrohung für den Patienten werden. Daraus resultierende systemische Infektionen, die in der Neutropenie zur Sepsis führen können, sind bei onkologischen Patienten eine gefürchtete Komplikation der Tumortherapie. (Berger et al., 2018)

Zu den Erregern, die in Zusammenhang mit der OM stehen, gehören die grammnegativen Bakterien: Escherichia [E. coli], Klebsiella [Klebsiella pneumoniae], Pseudomonas [Pseudomonas aeruginosa], Streptococcus [Streptococcus viridans], Vibrio, Salmonella, Listeria, und Mycobacteria. (Hall-Stoodley & Stoodley, 2002) (Panghal et al., 2012) (Khan & Wingard, 2001)

Unter den oralen Bakterienarten sind über 100 identifizierte orale Streptokokken. Die Streptokokken der Viridans-Gruppe [VGS] sind eine der am häufigsten vorkommenden Bakteriengruppen in der oralen Bakterienflora und gelten seit langem als Krankheitserreger. Für diese Gruppe wurde ein Zusammenhang zwischen OM und Infektion nachgewiesen. (Ruescher et al., 1998) (Lark et al., 2001) (Yumoto et al., 2019)

Orale VGS sind für bis zu 39% der Fälle für Bakterämie bei hochdosierten Chemothropiegaben verantwortlich. (Khan & Wingard, 2001) (Bochud et al., 1994)

### Pilze

Die häufigsten Pilzarten, die aus der Mundhöhle isoliert werden, sind Candida Spezies wie Candida albicans. Ihre Existenz ist nicht nur als konsensal, sondern auch als opportunistischer Erreger bekannt. (Scully, El-Kabir & Samaranayake, 1994)

Als gefürchtete systemische Schimmelpilzinfektion kann Aspergillus fumigatus zumeist die Lunge oder Nasennebenhöhlen befallen. (Ruhnke et al., 2018) Candida albicans wird bei weiblichem Geschlecht häufiger beobachtet als bei männlichem Geschlecht. [65,7% gegenüber 41,2%]. (Ghannoum et al., 2010)

Eine lange Therapie mit Antibiotika begünstigt die Entstehung von Pilzinfektionen. (Brown & Wingard, 2004) Bei Veränderung des mikrobiellen Gleichgewichts durch Immunsuppression, können bestimmte Bakterienarten überwachsen und wechselseitige Beziehungen mit Candida albicans eingehen. Das kann die Schleimhautschädigungen verstärken. (Xu et al., 2016) (Xu et al., 2014) (Xu et al., 2017)

Zur Hochrisikogruppe für Pilzinfektionen gehören Patienten im hohen Alter mit Tumoren des Verdauungstraktes und Lungenkrebs-Patienten. Eine zunehmende Häufigkeit des Zahneputzens kann hilfreich sein, um eine Candida Besiedlung zu verhindern. (Sun et al., 2016)

Prothesenträger beherbergen auf den Prothesen häufig Biofilme, zu denen Candida albicans auch gehört. Diese Patientengruppe ist anfällig für eine Prothesenstomatitis, eine Entzündung des Mundgewebes. (Susewind, Lang & Hahnel, 2015) Mehr als 65% der Prothesenträger leiden darunter. Das führt zur schlechten Mundgesundheit und schlechter Zahnhygiene. (Preshaw et al., 2011)

Der Mundbefall mit Pilzen ist leicht durch sichtbare weiße anhaftende Flecken zu diagnostizieren. Eine Minderheit der Läsionen erscheinen als erythematöse Candidose. Befallen sind am häufigsten der harte und weiche Gaumen, die Zunge [dorsale und laterale Ränder] und die bukkale Schleimhaut. (Epstein & Schubert, 2003) (Ellepola & Samaranayake, 2000)

#### Viren

Onkologische Therapien können mit viralen Infektionen assoziiert sein. (Angarone, 2011) (Sandherr et al., 2015). Virusinfektionen spielen in der Häufigkeit nach Bakterien und Pilzinfektionen quantitativ eine geringere Rolle. Der Herpes-Simplex-Virus gehört zu dem häufigsten Pathogenen Pilz, der bei Chemotherapie vorkommt. Die Verteilung HSV1 wird mit bis zu 60%, HSV2 mit bis zu 20%, das Cytomegalie-Virus [CMV] bis zu 85% eingegeben. Die Inzidenz vom Varizella-Zoster-Virus [VZV] variiert zwischen 20-25%. HSV-Reaktivierung ist bei immunsupprimierten Patienten häufig. Die HSV-Erreger kann man bei einem Drittel der Patienten nachweisen. Dieses trifft aber auch bei Patienten ohne orale Ulzerationen zu. (Mosel et al., 2011) Hier fällt es oft schwer zwischen der HSV Infektion und der OM zu unterscheiden, da die typischen Herpesbläschen nicht immer zum Vorschein kommen. (Epstein & Schubert, 2003) (Mosel et al., 2011) (Cinaussero et al., 2017) (Angarone, 2011) (Khan & Wingard, 2001) (Warkentin et al., 2002)

Obwohl Virusinfektionen keine orale Mucositis verursachen, können sie den Verlauf und die Schwere der Erkrankung erschweren. (Epstein & Schubert, 2003) (Epstein et al., 1996)

### **1.1.8 Prävention der oralen Mucositis**

Prävention ist der zweitwichtigste Faktor bei der Bekämpfung der oralen Mucositis. (D'Hondt et al., 2006) Vorbeugende Maßnahmen sind wichtig, um die Schwere der oralen Mucositis zu verringern.

Es ist wichtig, dass die Patienten vor der Behandlung über mögliche orale Komplikationen informiert werden. Die Aufklärung von Patienten und Familien führt zur Qualitätsver-

besserung und zum besseren Verständnis der Problematik. Eine wirksame Mundhygiene zu Beginn und während der Krebstherapie ist von entscheidender Bedeutung. Schmerzhafte Reize wie heiße Speisen /Getränke, harte, scharfe oder würzige Speisen sollen gemieden werden. (McGuire et al., 2013) (Boers-Doets et al., 2013) (Saadeh, 2005) (Peterson et al., 2015)

Eine zahnärztliche Sanierung ist vor dem Therapiebeginn empfehlenswert, um mögliche Infektionsquellen zu reduzieren. Eine professionelle Zahncleingung mit Zahnsteinentfernung am Anfang der Chemotherapie wird empfohlen. Herausnehmbare Prothesen müssen auf guten Sitz überprüft werden, damit Druckstellen vermieden werden. Scharfe Knochenkanten nach Zahnextraktion müssen geglättet werden, Wundränder müssen gut adaptiert werden um die Wundheilung zu fördern. (Da Cruz Campos et al., 2014) (Rubenstein et al., 2004) (Thomsen & Vitetta, 2018)

Was die einheitlichen Empfehlungen angeht, unterscheiden sich die Studienergebnisse stark. Rubenstein et al. haben schon vor fast 20 Jahren die Anwendung von einheitlichen Mundpflegeprotokollen für die klinische Praxis als Leitlinie empfohlen. (Rubenstein et al., 2004) In der Entwicklung der oralen Protokolle empfehlen Keefe et al. die Unterstützung von Krankenschwestern, Ärzten, Zahnärzten, Dentalhygienikern, Ernährungsberatern und Apothekern. (Keefe et al., 2007) Laut Saadeh sollte das Pflegeteam ein einfache vermittelbares Pflegeregime kennen und erklären können. Es sollte ein Standardprotokoll für die Mundpflege angewendet werden. (Saadeh, 2005)

Es gibt nur wenige Studien mit einer ausreichenden Anzahl von Patienten, die eine Evidenz in der Therapie bei bereits eingetreterner Mucositis belegen konnten. Noch unübersichtlicher wird die Situation, wenn man die unterschiedlichen Mundspülösungen betrachtet, die in der Therapie zur Anwendung kommen. (Karthaus, Rosenthal & Ganser, 1999) Viele Kliniken entwickeln eigene Lösungen, die in der Regel Mischungen aus einem Lokalanästhetikum, antimikrobiellen Substanzen, Kortikosteroiden und wundheilungsfördernden Bestandteilen bestehen aber keine Evidenz zur Prophylaxe oder Therapie belegen können.

Eine Kryotherapie, lutschen von Eiswürfeln, kann eine OM, bei Patienten, die eine Chemotherapie auf Fluorouracil-Basis erhalten, wirksam vorbeugen. (Epstein & Schubert, 2003) (Lalla et al., 2014) (Rubenstein et al., 2004) (Riley, McCabe & Glenny, 2016) Durch angewandte Kryotherapie wurde eine Reduktion von oraler Mucositis bei 50% der Fälle dokumentiert. (Scully, Sonis & Diz, 2006) (Mahood et al., 1991) Durch Kryotherapie wird eine vorübergehende Vasokonstriktion indiziert. Dadurch wird die Durchblutung und die Abgabe einer Chemotherapie an die Mundschleimhaut verringert. (Saadeh, 2005) (Rubenstein et al., 2004) Die Vorteile dieses Verfahrens sind seine Einfachheit, fehlende Toxizität und geringe Kosten. (D'Hondt et al., 2006) Dieses Verfahren wurde in zwei randomisierten klinischen Studien validiert. (Mahood et al., 1991) (Cascinu et al., 1994)

Zusammenfassung wichtiger Aspekte von oralen Pflegeprotokollen zur Prophylaxe der oralen Mucositis: (McGuire et al., 2013) (Peterson et al., 2015) (D'Hondt et al., 2006)

(Peterson et al., 2011) (Larson et al., 1998) (Alterio et al., 2007) (Owlia, Kazemeini & Gholami, 2012) (Arbabi-kalati et al., 2012) (Van Sebille et al., 2015) (Lalla et al., 2014) (Jayalekshmi, Lakshmi & Mukerji , 2016)

- Zähnepflegen mind. 2x täglich, auch Zahnfleisch mit weicher Zahnbürste
- Regelmäßige Ersetzung der Zahnbürste, mind. 1x Monat
- Milde oder mentholfreie Zahnpasta mit Fluoridzusatz
- Zahnseide oder Interdentalraumbürstchen mind. 1x täglich bei geübten Patienten
- Keine Zahnseide bei ungeübten Patienten [CAVE: Thrombozyten]
- Prothesenpflege, Schleimhautpflege, bei Beschwerden nur beim Essen tragen
- Milde Mundspülungen mehrmals täglich [NaCl-Lösung, Bicarbonat-Lösung]
- Kein Mundwasser auf Alkoholbasis
- Reichhaltige Lippenpflege mehrmals täglich
- Alkohol, Tabak, scharfe Speisen und Getränke meiden
- Keine Tomaten, Zitrusfrüchte, rohe und knusprige Lebensmittel
- Vor Beginn der Therapie notwendige zahnärztliche Eingriffe
- Vor, während und nach der Therapie zahnärztliche Evaluierung
- Tagsüber ausreichend Trinken, für feuchte Schleimhäute sorgen
- Systemische Zinkpräparate
- Honig

### **1.1.9 Therapie der oralen Mucositis**

Die derzeitige Versorgung von Patienten mit OM ist im Wesentlichen palliativ. Die Maßnahmen umfassen angemessene Mundhygiene, nicht reizende Diät- /Mundpflegeprodukte, topische Mundspülungen und Anästhetika, systemische Analgetika und Opioidalanalgetika. (Epstein & Schubert, 2003)

Ist eine OM aufgetreten, ist eine schnelle Abheilung der Entzündung, Schmerzlinderung und die Vermeidung einer Superinfektion das oberste Therapieziel. (Rosenthal & Karthaus, 2001) Zu den bereits erwähnten Maßnahmen zählen in erster Linie die Fortsetzung der routinemäßigen Mundpflege und der Einsatz von Mundspülösungen. (Wright, Feld & Knox, 2005) Wenige Nebenwirkungen zeigen topische (direkt auf die Schleimhaut aufgetragene) Schmerzmittel, die in der Therapie der OM auch zum Einsatz kommen. Diese können den Bedarf an systemischen Analgetika verringern und sollten vor der Anwendung systemischer Analgetika in Betracht gezogen werden. Ein häufig in Mundspülösungen verwendetes Analgetikum ist Lidocain. (Epstein & Schubert, 2004)

Bei Fortschreiten der Schmerzen, werden systemische Analgetika wie nichtsteroidale Mittel [NSAR] und Nichtopioide verwendet. Milde Opioide [z.B. Codein] und starke Opioide [z.B. Morphin, Hydromorphon] werden in Kombination mit NSAR / Nichtopioiden bei starken Schmerzen eingesetzt. (Epstein & Schubert, 2003)

Zur Verringerung von Schmerzen und Mundbeschwerden wird Gelclair empfohlen. Über die Schleimhautläsionen bildet es einen Schutzfilm. Dieses Präparat ist gut verträglich, einfach anzuwenden und hat entzündungshemmende Eigenschaften. (Innocenti , Moscatelli & Lopez , 2002)

Folgende Analgetika-Leiter der WHO als Richtlinie wird in der Therapie der OM angewandt. (Epstein & Schubert, 2003) (Epstein & Schubert, 2004)

- Stufe 1: Nichtopioide-Analgetika [NSAR, COX-2-Hemmer]. Evidenzbasierte Studien stehen aber noch aus. (Harris, 2006)
- Stufe 2: Milde Opioide in Kombination mit Nichtopioiden [z.B. Tramadol]. (Niscola et al., 2007)
- Stufe 3: Hochpotente Opioide in Kombination mit Nichtopioiden. Zu den Opoiden gehören Morphin, Pethidin. (Kim et al., 2005)

Die Verabreichung von Morphin reduziert die Schmerzdauer und auch deren Schweregrad. (Cerchietti et al., 2002) Die transdermale (über die Haut) Applikation des Schmerzmittels ist auch möglich. Eine kontinuierliche Abgabe des Wirkstoffes ist sichergestellt, es ist kein Schlucken von zusätzlichen Tabletten notwendig und ein Krankenhausaufenthalt entfällt. In der Studie von Kim et al. konnte gezeigt werden, dass durch Fentanyl Pflaster, deutliche Schmerzlinderung erzielt wurde. Die Schlafqualität wurde verbessert und eine Stimmungsverbesserung konnte erreicht werden. (Kim et al., 2005)

Eine Metaanalyse von 2011 durch Cochrane Collaboration erschließt aus 131 resechierten Studien einen Vorteil bei Anwendung von Palifermin. Bei Gabe von Palifermin kommt es zur reduzierten Gabe von Opoiden. Eine positive Wirkung zeigt sich auch in der Schmerzlinderung im Mundbereich und Rachenbereich. (Spielberger et al., 2004) Es handelt sich um einen rekombinanten humanen Keratinozyten-Wachstumsfaktor [KGF], welcher aus Mesenchymzellen gewonnen wird. (D'Hondt et al., 2006) Es stimuliert das Epithelwachstum, fördert deren Differenzierung, reduziert die Expression von proinflammatorischen Zytokinen, inhibiert die Apoptose und die Schädigung epithelialer DNA [Desoxyribonukelinsäure]. (Bollig, 2016) (Silverman Jr, 2007)

Zu den Interventionen mit geringem Nutzen gehören: Aloe Vera, Amifostin, Kryotherapie, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF), intravenöses Glutamin, Honig, Keratinozyten-Wachstumsfaktor, Laser, Polymixin/Tobramycin/Amphotericin (PTA) antibiotische Pastille/Paste und Sucralfat. (Worthington et al., 2011) (Bollig, 2016)

Eine Meta-Analyse konnte keinen klaren Standard zur antimikrobiellen Prophylaxe der oralen Mucositis zeigen. Ein besseres Verständnis der Rolle der oralen Mikroflora bei

der Entwicklung einer OM ist erforderlich, wenn Mittel zur Vorbeugung oder Linderung der OM entwickelt werden sollen. (Donnelly et al., 2003)

Zur Prävention und Therapie der OM gibt es verschiedene Richtlinien verschiedener Institutionen. Hier folgt die Auflistung:

1. Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. [DEGRO]-Leitlinie zur Radioonkologie [orientiert sich bzgl. der Mundhygiene an der Leitlinie der MASCC2007]. (Degro, 2015)
2. Schleimhauttoxizität. (Leitlinienprogramm Onkologie Office, 2019)
3. European Society for Medical Oncology [ESMO]-Clinical-Practice-Guidelines. (Peterson et al., 2011)
4. American Society of Clinical Oncology [ASCO]-Clinical Practice-Guidelines. (Rubenstein et al., 2004)
5. Multinational Association of Supportive Care in Cancer /International Society of oral Oncology [MASCC /ISOO]-Clinical-Practice-Guidelines (Keefe et al., 2007)

## 2 Aufgabenstellung, Zielsetzung, Fragenstellung

Ziel der vorliegenden Beobachtungsstudie war es, den Zusammenhang zwischen betriebener Mundhygiene und der Inzidenz oraler Mucositis bei Erwachsenen zu untersuchen. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass chemotherapie-bedingte Mundschleimhautentzündungen derzeit zu den häufigsten Nebenwirkungen in der Therapie mit 5-FU zählen. Diese Zahlen zur Entwicklung und dem Verlauf unter 5-Fluorouracil wurden bislang nicht detailliert zahnärztlich erhoben. Somit fehlen Erkenntnisse an dieser Stelle. Langfristig soll diese Studie einen Beitrag zur Prävention der oralen Mucositis leisten. Die Patientendaten wurden prospektiv erhoben.

Diese vorgelegte Beobachtung widmet sich der Betrachtung der Symptome und des Symptomverlaufs in den ersten Chemotherapiezyklen unter 5-FU-haltiger Chemotherapie. Ziel der hier vorgestellten Untersuchungen war:

- Die Erfassung der Inzidenz und Ausprägung der oralen Mucositis bei Erwachsenen mit gastrointestinalen Tumoren.
- Die Beschreibung möglicher Risiken für diese Nebenwirkung.
- Die Ermittlung individueller Risikofaktoren, die zu einem erhöhten Risiko für die orale Mucositis führen [Mundhygiene, Zahnstatus].
- Die Prävalenz von Karies, Parodontitis und lokalen odontogenen Infektionen bei Krebspatienten.
- Hat die Mundhygiene Einfluss auf die Chemotherapie? Darf den Patienten mit schlechter Mundhygiene die Chemotherapie gegeben werden? Oder hat schlechte Mundhygiene und insuffizientes Gebiss keine große Auswirkung auf die Verschlechterung der Schleimhäute bei der Chemotherapie.

### 3 Methodik und Datenerhebung

#### 3.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer

In einem Zeitraum von 12 Monaten erfolgte an der München Klinik Neuperlach, in der Klinik für Hämatologie und Onkologie, die Rekrutierung von den Patienten, die aufgrund Ihrer Krebserkrankung für eine 5-FU-haltige Chemotherapie bei gastrointestinalen Tumoren vorgesehen waren. Die Daten zur OM wurden mittels eines speziell für diese Untersuchung entworfenen Datenerhebungsbogens erfasst. Die Auswertung erfolgte mit Mitteln der deskriptiven und analytischen Statistik.

Voraussetzungen für die Aufnahme in die prospektive Beobachtungsstudie waren konsekutive neu oder erneut aufgetretene gastrointestinale Tumore, die sich einer Chemotherapie unterziehen sollten. Falls bereits eine Chemotherapie erfolgt war, so musste die letzte Chemotherapie bei Rezidiven mindestens 12 Monate zurück liegen. Die Patienten wurden routinemäßig auf den Stationen 61 und 62 oder in der Tagesklinik behandelt. Die für die Studie infrage kommenden Patienten wurden persönlich kontaktiert und ausführlich über die geplanten Untersuchungen informiert. Eine Einverständniserklärung wurde schriftlich eingeholt. Die Teilnahme erfolgte auf freiwilliger Basis. Durch die Zustimmung zur Studienteilnahme, stimmten die Patienten der Verwendung ihrer Daten für wissenschaftliche Zwecke zu. Die Daten wurden pseudonymisiert verarbeitet. Für die Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission der medizinischen Hochschule München vor [Votum-Nr.: 18-100].

Von insgesamt 64 befragten Patienten, erklärten sich 60 Patienten zur Teilnahme an der Studie bereit. Bei 19 Patienten konnte aufgrund von verminderter Allgemeinzustand und von aufgetretenen Todesfällen kein kompletter Datensatz während der Beobachtungszeit aufgenommen werden. Zur Auswertung standen 41 Patientenfälle zur Verfügung. Einige Patienten erklärten sich zusätzlich bereit, ein Patiententagebuch zu führen.

#### 3.2 Datenerhebung

Da die Beschwerden der OM bis zu 8 Wochen nach der Erstgabe auftreten bzw. andauern können, erfolgten innerhalb der Beobachtungsstudie drei Untersuchungen im Abstand von zwei Wochen. Einige der Patienten wurden von der Doktorandin aufgrund von andauernden Nebenwirkungen, bis zum sechsten Zyklus ihrer Chemotherapie begleitet [bis max. 12 Wochen nach Beginn der Chemotherapie]. In regelmäßigen Abständen, alle zwei Wochen, erfolgte eine ausführliche Untersuchung der perioralen und intraoralen Schleimhaut und Abfrage nach dem Wohlbefinden der Patienten.

Am Therapiebeginn, mit der ersten Chemotherapie-Gabe, erfolgte eine Erhebung von allgemeiner und spezieller Anamnese [siehe Anhang Anamnesebogen Allgemein & Oral]. Die Daten wurden mit vorliegenden Arztbriefen abgeglichen. Das Hauptaugenmerk lag bei den aktuellen Beschwerden im Mundbereich. Die Putzgewohnheiten /

Mundhygienemaßnahmen der Zähne und des Mundraumes wurden erfragt. Ein regelmäßiger oder unregelmäßiger Zahnarztbesuch und der aktuelle Zahnstatus und Mundhygienestatus wurden dokumentiert.

Die Erhebung der Daten erfolgte stationär oder ambulant in der Tagesklinik des Klinikums. Patientenbesuche konnten auf zwei feste Tage in der Woche [dienstags und donnerstags] gelegt werden. Aufgrund von abweichenden Therapiegaben mussten in Einzelfällen auch andere Tage der Woche gewählt werden. 5 Patienten von insgesamt 41 befanden sich in der ambulanten Chemotherapie. Die restlichen 36 Patienten wurden über 3 Tage pro Zyklus auf der Station therapiert. Die Anzahl der Chemotherapiezyklen lag zwischen vier und zwölf Zyklen pro Patient seit Erstdiagnose. Der Beginn der oralen Mucositis tritt in der Regel erst etwa 7 Tage nach der Erstgabe der Chemotherapie ein und die Beschwerden verstärken sich häufig in der Folgewoche [um Tag 14].

Die erste sichtbare klinische Manifestation von oraler Mucositis ist ein Erythem. Die Rötungen können an einer oder mehreren Stellen der beweglichen Schleimhaut entstehen. Die meistens betroffenen Stellen sind: bukkale oder labiale Schleimhaut, ventrale Zunge, Mundboden und weicher Gaumen. (Peterson, Keefe & Sonis, 2012) (Chaveli-López & Bagán-Sebastián, 2016)

Die Lokalisation der Erytheme und Ulzerationen wurde bildlich und schriftlich festgehalten. [Abbildungen 1, 2, 3]. Die systematische Reihenfolge der Untersuchung erfolgte nach der WHO-Mucositis-Score-Skala.

1. Lippen oben /unten
2. Wange Innenseite rechts /links
3. Umschlagfalte Oberkiefer /Unterkiefer
4. Gaumen vorne hart /hinten weich
5. Zunge Oberseite vorne /hinten
6. Zunge Unterseite
7. Zunge seitlich rechts /links
8. Mundboden
9. Zahnfleisch Oberkiefer /Unterkiefer
10. Rachenbereich



Abbildung 1: Ober- / Unterkiefer FDI-Zahnschema ([www.MedicalGraphics.de](http://www.MedicalGraphics.de), 2020)



Abbildung 2: Schleimhaut Intraoral ([www.MedicalGraphics.de](http://www.MedicalGraphics.de), 2020)



Abbildung 3: Zungenbereich ([www.MedicalGraphics.de](http://www.MedicalGraphics.de))

Die einsehbaren Schleimhäute wurden unter Zuhilfenahme einer zahnärztlichen Lupenbrille mit integrierter Beleuchtung [2,5-fache Vergrößerung, Orascoptic Firma Sigma Dental] untersucht. In liegender Patientenposition konnte man den gesamten Mundbereich ausleuchten und beurteilen. Zwei Holzmundspatel wurden zur Hilfe genommen, um die Zunge aus dem Sichtfeld wegzuhalten oder die Beschaffenheit der Mundschleimhaut zu untersuchen.

Ein Hauptaugenmerk der Untersuchung lag auf der Entwicklung von Läsionen im Bereich der Mundschleimhaut und deren Schweregrad. Ferner wurden auch Mucositis bedingte Beschwerden wie Schluckstörungen, Ernährungsstörungen erfasst. Anschließend erfolgte eine Korrelation zwischen den Befunden und Patientendaten.

### 3.3 Chemotherapie-Protokolle, Medikation, Therapiewahl

Die Chemotherapieart ist von der Tumorart und vom Tumorstadium abhängig. Vor Beginn der Therapie müssen sich die Patienten in einem ausreichenden Allgemeinzustand befinden. Für die Beurteilung einer Chemotherapiefähigkeit wird eine Performance-Score von den Ärzten erstellt [ECOG]. Nur bei einem ECOG-Wert von  $\leq 2$  wird bei Patienten eine Chemotherapiefähigkeit angenommen.

Der Allgemeinzustand der Patienten vor Beginn der Chemotherapie wird in der Onkologie und Hämatologie nach Karnofsky-Index und ECOG/WHO Status vorgenommen. Die ECOG/WHO Einteilung wurde 1960 von der Eastern Cooperative Oncology Group entwickelt und stellt die Vereinfachung von Karnofsky-Index dar. (Schmoll, Höffken & Pos-singer, 2006) (Oken et al., 1982) Ein einheitlicher Unterschied zwischen denen existiert nicht.

Der Allgemeinzustand, die Lebensqualität, die körperliche und soziale Aktivität der Patienten werden dabei wie folgt eingestuft:

| WHO /ECOG |  | Karnofsky-Index |   |
|-----------|--|-----------------|---|
| 0         | Uneingeschränkte, normale Aktivität  | 100%            | Beschwerdefrei, gesund  |
| 1         | Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, leichte körperliche Arbeit möglich [im Sitzen] | 90%             | Geringe Krankheitszeichen, normale Aktivität möglich                        |
| 2         | Gehfähig, Selbstversorgung möglich, nicht arbeitsfähig, kann 50% der Wachzeit aufstehen    | 80%             | Mäßige Krankheitszeichen, normale Aktivität mit Anstrengung                 |
| 3         | Nur begrenzte Selbstversorgung möglich, vollständig an Bett oder Stuhl gebunden            | 70%             | Selbstversorgung noch möglich, normale Aktivität und Arbeit nicht möglich   |
| 4         | Vollständig pflegebedürftig, Selbstversorgung nicht möglich                                | 60%             | Hilfestellung notwendig, gehfähig   |
| 5         | Tod  | 50%             | Häufige medizinische Betreuung notwendig, braucht regelmäßige Unterstützung |
|           |  | 40%             | Behindert, pflegebedürftig, braucht spezielle Pflege                        |
|           |  | 30%             | Schwerkrank, Krankenhausaufnahme notwendig                                  |
|           |  | 20%             | Schwerkrank, intensivmedizinische Maßnahmen notwendig                       |
|           |  | 10%             | Schnelle Verschlechterung   |
|           |  | 0%              | Tod   |

Tabelle 1: Übersicht ECOG /WHO-Score und Karnofsky-Index-(Schmoll, Höffken & Possinger, 2006)

Der Therapiebeginn ist nach der Aufklärung über die Diagnose und Therapie mit ihren Nebenwirkungen zeitnah geplant und fand im Regelfall innerhalb von zwei bis vier Wochen nach Diagnosestellung statt.

Hier folgt eine kurze Beschreibung von möglichen Chemotherapiearten: (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006) (German Guideline Program in Oncology Office, 2019) (Schmiegel et al., 2010)

### **Adjuvante [unterstützende] Chemotherapie**

Nach der Resektion des Primärtumors und den regionalen Lymphknoten, erfolgt eine histopathologische Bestimmung. Auch eine mögliche Gefäßinvasion wird untersucht. Die adjuvante Chemotherapie [Ctx] ist eine unterstützende Behandlungsmaßnahme nach makroskopisch kompletter Resektion [R0], um die Rückfallrate zu verringern und damit die Chancen auf eine Heilung zu erhöhen. Diese Ctx soll noch vorhandene und verborgene Krebszellen abtöten, die nach der Operation eventuell noch im Körper vorhanden sind. Diese Form der Ctx beginnt innerhalb von 4 bis 6 Wochen nach der Operation. Die Kombinationstherapien in der adjuvanten Situation bei GI-Tumoren bestehen aus 5-FU /Folinsäure und können als weiteren Wirkstoff das Oxaliplatin enthalten.

### **Neoadjuvante Chemotherapie**

Ist eine Behandlung, die vor der Primärtumoroperation stattfindet. Der Tumor soll bereits vor der Operation verkleinert werden und somit wird eine Mikrometastasierung verhindert. Danach muss der Primärtumor mit den regionalen Lymphknoten vollständig entfernt werden. In einzelnen Fällen hat die neoadjuvante Therapie das Ziel, dass eine Operation überhaupt erst möglich wird. Einige Zytostatika sind dafür bekannt, dass der Tumor gegenüber einer Strahlentherapie empfindlicher wird. Das Zytostatikum 5-FU besitzt diese Eigenschaft und wird deshalb im Rahmen der Radiochemotherapie verabreicht. Bei fortgeschrittenen Tumorstadien des Enddarmes wird Chemotherapie mit Strahlentherapie [Radiochemotherapie] kombiniert.

### **Palliative Chemotherapie**

Wird durchgeführt bei Patienten mit einer metastasierten Tumorerkrankung. Ziel der Therapie ist es, ein weiteres Wachstum der Metastasen zu verhindern, die Lebenszeit zu verlängern und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Die 5-Fluorouracil Dosis wird immer aktuell nach der Körperoberfläche angepasst. Die Körperoberfläche ist definiert als die äußere Oberfläche des Körpers, die von Haut bedeckt ist. Ihre Größe wird als Flächenmaß in  $m^2$  angegeben und dient der Berechnung von Infusionsdosen oder Chemotherapiedosen. In der Onkologie wird meist die Formel nach Dubois verwendet. Die Dubois Formel ist eine Gleichung zur Berechnung der Körperoberfläche:

$$\text{Körperoberfläche } [m^2] = 0,007184 \times \text{Körpergröße}[cm] \times \text{Körpergewicht } [kg]$$

### 3.3.1 Medikation

#### 5-Fluorouracil [5-FU]

5-FU wurde vor über 50 Jahren als Chemotherapeutikum entwickelt. Es wird weiterhin zur Behandlung einer Vielzahl von Tumorarten eingesetzt. Sowohl alleine als auch in Kombination mit anderen Arzneimitteln. (Longley, Harkin & Johnston, 2003) (Lokich, 1998) Die Kombination von 5-FU [Bolus und Dauerinfusionsgabe] mit anderen neu entwickelten Krebsmedikamenten hat die Ansprechraten für fortgeschrittenen kolorektalen Krebs von 40 auf 50% verbessert. (Longley, Harkin & Johnston, 2003) Seine Wirkung ist am stärksten bei der Behandlung von Darmkrebs, wo es ein Standardelement der adjuvanten Therapie für knotenpositive Patienten ist. (Lancet; No authors listed; 1995). Aber auch bei Brustkrebs, Analkarzinom, Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region und Speiseröhrenkrebs wird 5-FU eingesetzt. (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006) (Longley, Harkin & Johnston, 2003) (Herskovic & Al-Sarraf, 1997) (Rustum et al., 1997) (Cunningham et al., 2006) (Di Gennaro et al., 2009)

5-FU kann auch einzeln mit Strahlentherapie zum Einsatz kommen. Es wirkt radiosensibilisierend, wenn die Substanz über einen langen Zeitraum [mindestens 24 Stunden] nach der Bestrahlung appliziert wird. Für die klinische Praxis werden Dauerinfusionen bevorzugt [z.B. täglich 600-1000mg /m<sup>2</sup> als kontinuierliche Infusion über insgesamt 120 Stunden in der ersten und letzten Bestrahlungswoche oder täglich 225-300mg /m<sup>2</sup> als Dauerinfusion über den gesamten Zeitraum einer 6-wöchigen Bestrahlungsserie. (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006) (Herskovic & Al-Sarraf, 1997)

5-FU ist ein Pyrimidinanalagon, das anstelle von Thymin oder Uracil falsch in DNA [Deoxyribonukleinsäure] und RNA [Ribonukleinsäure] eingebaut werden kann. Dadurch wird die normale Biosynthese von Nukleinsäuren in DNA und RNA gestört. Das führt zu Zytotoxizität und zum apoptotischen Zelltod. (Zhang et al., 2008) (An et al., 2007) (Thomas & Zalcberg, 1998) (Noordhuis et al., 2004) (Longley, Harkin & Johnston, 2003)

5-FU gelangt über einen erleichterten Transport in die Zellen, dort wird es in mehrere Metaboliten umgewandelt. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des katabolen Prozesses ist die Umwandlung von 5-FU in den inaktiven Metaboliten Dihydrofluorouracil [DHFU] durch das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase [DPD]. (Longley, Harkin & Johnston, 2003) Bis zu 80% des verabreichten 5-FU werden durch DPD in der Leber abgebaut. (He et al., 2008) Ein angeborener Mangel an DPD [„Exon 14 Skipping“] homo- oder heterozygot wird bei etwa 0,5-1% der unselektierten Patienten in Europa beobachtet und ist mit schwerwiegenden Nebenwirkungen [Neutropenie und Mucositis] assoziiert.

Nach zellulärer Aufnahme wird 5-FU zum kleineren Teil [ca. 20%] zu den zytotoxischen Metaboliten umgewandelt. Fluoropyrimidine können ihre antitumorale Wirkung über vier potentielle Mechanismen entfalten: (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006) (Longley, Harkin & Johnston, 2003) (Parker & Cheng, 1990)

1. Einbau von FUTP [Fluorouraciltriphasphat] in die RNS
2. Einbau von FdUTP [5-Fluor-Deoxyuraciltriphasphat] in die DNS [Desoxyribonukleinsäure]
3. Hemmung der Thymidilat-Synthase [TS] durch FdUMP
4. Bildung von Uracil-Zuckerbindungen

#### Folinsäure [Calciumfolinat]

Folinsäure [5-Formyltetrahydrofolat] gehört in die Gruppe der B9-Vitamine, die als Folate bekannt sind. Im Gegensatz zu Folsäure [eine synthetischen Form] kommt Folinsäure in Lebensmitteln auf natürliche Weise vor. Im Körper kann Folinsäure in jede andere aktive Form von Folsäure umgewandelt werden. (Shea B. et al., 2014) (Shea et al., 2013) Folinsäure auch als Leucovorin bekannt ist, ist das 5-Formylderivat von Tetrahydrofolsäure, einem notwendigen Co-Faktor im Körper. (National Center for Biotechnology Information, NCBI, 2020)

Folinsäure wird in Kombination mit 5-FU zur Behandlung von Dickdarmkrebs und anderen Tumoren verwendet. Folinsäure bindet an das Enzym TS und führt dadurch zur Erniedrigung der intrazellulären Thymidilat-Konzentration, wodurch die zytostatische Wirkung von 5-FU verstärkt wird. (Shea et al., 2013) Durch die Kombination aus 5-FU und Folinsäure konnte in mehreren randomisierten Studien eine Steigerung des Gesamtüberlebens und Senkung der Rezidivrate gezeigt werden. (Lancet; No authors listed;, 1995) (Francini et al., 1994) (O'Connell et al., 1997)

#### Oxaliplatin

Oxaliplatin gehört zur Klasse der Drittgenerations-Platinumanaloga. (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006) Im Körper bewirkt Oxaliplatin, dass entstehende Stoffwechselprodukte mit der DNS interagieren und Quervernetzungen in und zwischen den DNS-Strängen bilden. Dadurch wird die Trennung des DNS-Doppelstrangs gehemmt, wodurch die DNS-Synthese blockiert wird. (Bogner, 2014) (National Center for Biotechnology Information, NCBI, 2020)

Bei Magen-Darm Karzinomen zeigt Oxaliplatin sehr gute Wirksamkeit. Es wird in Kombination mit 5-Fluorouracil in den Erstlinientherapien erfolgreich eingesetzt. Diese Standardtherapie konnte in der Klinik belegt werden.

Als Nebenwirkung zeigt Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU Neurotoxizitäten [Taubheitsgefühl in den Fingerspitzen und Zehenspitzen], Parästhesien, Kälteempfindlichkeit, Schluckbeschwerden und Schleimhauttoxizität. (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006). Ältere Patienten, die mit Oxaliplatin behandelt werden, zeigen mehr Nebenwirkungen. (Sanoff et al., 2012) Es wird bei Patienten über 70 Jahren von oxaliplatinhaltigen Chemotherapie abgeraten. (Sanoff et al., 2012) (Tournigand et al., 2012). (Lund et al., 2016) (Yothers et al., 2011)

Voraussetzung für eine adjuvante Chemotherapie beim KRK ist die R0-Resektion des Primärtumors. (Schmiegel et al., 2010) Eine zusätzliche Oxaliplatingabe in Radiochemotherapieregimen bei Rektumkarzinom, postoperativ oder perioperativ, sollte anhand des individuellen Falls im Tumorboard und gemeinsam mit den Patienten besprochen und festgelegt werden. (Leitlinienprogramm Onkologie Office, 2019)

#### Cisplatin [cis-Diamminedichlorplatin, DDP]

Die zytotoxischen Eigenschaften von Cisplatin wurden in den 1960er Jahren entdeckt. Ende der 1970er Jahre kam es zum Einsatz in der Krebsbehandlung. (Kelland, 2007) (Dasari & Tchonwou, 2014) Cisplatin zählt zu den Zytostatika, deren Wirkungsweise durch die Störung der DNA-Reparaturmechanismen, die Verursachung von DNA-Schäden und Induktion von Apoptose in Krebszellen gekennzeichnet ist. (O'Neill et al., 1999)

Cisplatin weist eine enge therapeutische Breite auf. Bekannte Nebenwirkungen sind eine ausgeprägte Übelkeit, schwere Nierenprobleme, allergische Reaktionen, verminderte Immunität gegen Infektionen, Hörverlust und Magen-Darm-Störungen. Aufgrund von diesen Nebenwirkungen ist eine aufwändige supportive Therapie notwendig [Antiemese und Hydratation]. Trotzdem wird oft ein Therapieabbruch notwendig. (Bartelink et al., 2002) Etwa 30% des applizierten Cisplatins werden über die Niere ausgeschieden. Deswegen ist eine ausreichende Hydratation vor, während und nach der Chemotherapie sicher zu stellen. Cisplatin wird als Kurzinfusion appliziert, innerhalb von 15 Minuten bis max. 1 Stunde.

Cisplatin ist auch ein potenter Radiosensibilisator. In der Radiochemotherapie wird Cisplatin allein oder häufig in Kombination mit anderen Zytostatika eingesetzt. Die höchste Radiosensibilisierung wird erreicht, wenn das Medikament kurz vor der Bestrahlung appliziert wird. Cisplatin wird vor allem bei Plattenepithelkarzinomen [Speiseröhrenkarzinome, Kopf-Hals-Tumore, Zervixkarzinome] eingesetzt. (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006)

#### Irinotecan [Campto, CPT-11]

Ist ein Topoisomerase-1-Hemmer und für die Behandlung des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms zugelassen. Irinotecan kommt aber auch bei Magenkarzinom und Pankreaskarzinom zum Einsatz. Es handelt sich um ein halbsynthetisches Derivat von Camptothecin. (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006) Zu den Nebenwirkungen zählen vor allem gastrointestinale und hämatologische Toxizitäten. Von großer klinischer Relevanz sind besonders akute cholinerge Durchfälle, oft einhergehend mit Schwitzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, Schwindel, Sehstörungen und Bauchkrämpfen. Unter einer Monotherapie treten diese Nebenwirkungen bei 9% der Patienten auf, unter der Kombinationstherapie mit 5-FU bei ca. 1,5% der Patienten in schwerer Form. Verzögert auftretende Durchfälle [um Tag 7] sind in Kombinationstherapien bis zu 21,6% beobachtet worden. (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006)

Irinotecan wird in der Erstlinientherapie und Zweitlinientherapie bei KRK-Tumoren in Kombination mit 5-FU eingesetzt. Das Nebenwirkungsprofil muss hierbei besonders beachtet werden. Wenn es keine Kontraindikationen gibt, wird in Neuperlach in den meisten Fällen mit FOLFOX begonnen, allerdings gibt es keinen allgemeingültigen Standard in der Erstlinientherapie beim KRK.

### 3.3.2 Chemotherapieregime

In den folgenden Tabellen sind die, in dieser Beobachtungsstudie angewendete Chemotherapieregime beschrieben. (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006) (Schmiegel et al., 2010) (Leitlinienprogramm Onkologie Office, 2019) (Andre et al., 2004) (Schmiegel et al., 2008) (Tournigand et al., 1998) (Bokemeyer et al., 2011) (Bokemeyer et al., 2015) (Conroy et al., 2018) (Guion-Dusserre et al., 2016) (Tabernero et al., 2010) (Cremolini et al., 2018) (de Gramont et al., 2005) (Al-Batran et al., 2019) (Oettle & Riess, 2002) (Riess et al., 2005) (Rödel et al., 2015) (Bujko et al., 2016)

Bei adjuvanter Chemotherapie des Kolonkarzinoms im Stadium III [metastasierter Krebs] wird eine Oxaliplatin haltige Therapie eingesetzt.

| Kombinationstherapie bei Kolorektalem-Karzinom |                        |      |              |          | FOLFOX-4  |
|--|------------------------|------|--------------|----------|---|
| 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin        |                        |      |              |          |   |
|  |                        |      |              |          | [André et al., 2004<br>W. Schmiegel et al., 2008,<br>S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 2.1, Januar, 2019] |
| Oxaliplatin                                    | 85 mg /m <sup>2</sup>  | i.v. | 2h Infusion  | Tag 1    |   |
| Folinsäure                                     | 200 mg /m <sup>2</sup> | i.v. | 2h Infusion  | Tag 1, 2 |   |
| 5-FU   | 400 mg /m <sup>2</sup> | i.v. | Bolus        | Tag 1, 2 |   |
| 5-FU   | 600 mg /m <sup>2</sup> | i.v. | 22h Infusion | Tag 1, 2 |   |

1. Zyklus umfasst 2 Wochen, insgesamt 12 Zyklen. Wiederholung am Tag 15.

Tabelle 2: 5-Fluorouracil-/Folinsäure/ Oxaliplatin - FOLFOX4 (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006)

International wird dem modifizierten FOLFOX-6 Schema, der Vorzug gegeben. Nach einem 5-FU Bolus am Tag 1, folgt eine 46-stündige Dauerinfusion von 5-FU. Dies erspart dem Patienten den 5-FU Bolus und den Pumpenwechsel am Tag 2 der FOLFOX4 Therapie. (Leitlinienprogramm Onkologie Office, 2019)

| Kombinationstherapie bei Kolorektalem-Karzinom |                              |      |              |          | FOLFOX-6   |
|--|------------------------------|------|--------------|----------|--|
| 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin        |                              |      |              |          |  |
|  |                              |      |              |          | [Maindrault-Goebel et al., 1998,<br>S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 2.1, Januar, 2019] |
| Oxaliplatin                                    | 85 mg /m <sup>2</sup>        | i.v. | 2h Infusion  | Tag 1    |  |
| Folinsäure                                     | 400 mg /m <sup>2</sup>       | i.v. | 2h Infusion  | Tag 1    |  |
| 5-FU   | 400 mg /m <sup>2</sup>       | i.v. | Bolus        | Tag 1    |  |
| 5-FU   | 2400-3000 mg /m <sup>2</sup> | i.v. | 46h Infusion | Tag 1, 2 |  |

1. Zyklus umfasst 2 Wochen, insgesamt 12 Zyklen. Wiederholung am Tag 15.

Tabelle 3: 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin - FOLFOX 6 (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006)

|   |                            |      |              |  |   |
|---|----------------------------|------|--------------|--|---|
| Kombinationschemotherapie bei Kolorektalem-Karzinom |                            |      |              |  | FOLFOX-4+CETUXIMAB                            |
| 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Cetuximab  |                            |      |              |  |   |
|   |                            |      |              |  | [Diaz-Rubio, 2005,<br>Bokemeyer et al., 2011] |
| Cetuximab   | 250-400 mg /m <sup>2</sup> | i.v. | 1h Infusion  |  | Tag 1, 8                                      |
| Oxaliplatin   | 85 mg /m <sup>2</sup>      | i.v. | 2h Infusion  |  | Tag 1   |
| Folinsäure  | 200 mg /m <sup>2</sup>     | i.v. | 2h Infusion  |  | Tag 1, 2                                      |
| 5-FU  | 400 mg /m <sup>2</sup>     | i.v. | Bolus        |  | Tag 1, 2                                      |
| 5-FU  | 600 mg /m <sup>2</sup>     | i.v. | 22h Infusion |  | Tag 1, 2                                      |

Wiederholung am Tag 15. Cetuximab Anfangsdosis 400mg /m<sup>2</sup>, Woche danach 250mg /m<sup>2</sup>

Tabelle 4: 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Cetuximab - FOLFOX-4+CETUXIMAB (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006)

|   |                         |      |                |  |  |
|---|-------------------------|------|----------------|--|--|
| Kombinationschemotherapie bei Kolorektalem-Karzinom |                         |      |                |  | FOLFIRINOX                               |
| 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Irinotecan |                         |      |                |  |  |
|   |                         |      |                |  | [Conroy et al., 2018,<br>Dusserre, 2016] |
| Irinotecan  | 150 mg /m <sup>2</sup>  | i.v. | 90min Infusion |  | Tag 1                                    |
| Folinsäure  | 400 mg /m <sup>2</sup>  | i.v. | 2h Infusion    |  | Tag 1                                    |
| Oxaliplatin   | 85 mg /m <sup>2</sup>   | i.v. | 2h Infusion    |  | Tag 1                                    |
| 5-FU  | 400 mg /m <sup>2</sup>  | i.v. | Bolus          |  | Tag 1                                    |
| 5-FU  | 1200 mg /m <sup>2</sup> | i.v. | 22h Infusion   |  | Tag 1                                    |

Wiederholung am Tag 15, insgesamt 12 Zyklen.

Tabelle 5: 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Irinotecan - FOLFIRINOX (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006)

|  |                         |      |                   |  |                                       |
|--|-------------------------|------|-------------------|--|---------------------------------------|
| Chemotherapie bei Kolorektalem-Karzinom                        |                         |      |                   |  | FOLFOXIRI+CETUXIMAB                   |
| 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Cetuximab /Irinotecan |                         |      |                   |  |                                       |
|  |                         |      |                   |  | [Tabernero, 2010,<br>Cremolini, 2018] |
| Cetuximab  | 400 mg /m <sup>2</sup>  | i.v. | 2h Infusion       |  | Tag 1, 8                              |
| Irinotecan   | 150 mg /m <sup>2</sup>  | i.v. | 30-90min Infusion |  | Tag 1                                 |
| Oxaliplatin  | 85 mg /m <sup>2</sup>   | i.v. | 2h Infusion       |  | Tag 1                                 |
| Folinsäure   | 400 mg /m <sup>2</sup>  | i.v. | 2h Infusion       |  | Tag 1                                 |
| 5-FU   | 1500 mg /m <sup>2</sup> | i.v. | 24h Infusion      |  | Tag 1, 2                              |

Wiederholung am Tag 15, insgesamt 12 Zyklen.

Tabelle 6: 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Cetuximab /Irinotecan - FOLFOXIRI+CETUXIMAB (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006)

|                                       |                        |      |              |          |
|---------------------------------------|------------------------|------|--------------|----------|
| De Gramont-Schema                     |                        |      |              |          |
| 5-Fluorouracil /Folinsäure            |                        |      |              |          |
| [Andre T, 2004<br>De Gramont A, 2005] |                        |      |              |          |
| Folinsäure                            | 200 mg /m <sup>2</sup> | i.v. | 2h Infusion  | Tag 1, 2 |
| 5-FU                                  | 400 mg /m <sup>2</sup> | i.v. | Bolus        | Tag 1, 2 |
| 5-FU                                  | 600 mg /m <sup>2</sup> | i.v. | 22h Infusion | Tag 1, 2 |

Wiederholung am Tag 15.

Tabelle 7: 5-Fluorouracil /Folinsäure (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006)

|  |                         |      |              |       |
|--|-------------------------|------|--------------|-------|
| Kombinationschemotherapie bei Kolorektalem Karzinom mit Docetaxel FLOT+Docetaxel |                         |      |              |       |
| 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Docetaxel                               |                         |      |              |       |
| [S.Al-Batran et al., 2019]   |                         |      |              |       |
| Docetaxel  | 50 mg /m <sup>2</sup>   | i.v. | 1h Infusion  | Tag 1 |
| Oxaliplatin  | 85 mg /m <sup>2</sup>   | i.v. | 2h Infusion  | Tag 1 |
| Folinsäure   | 200 mg /m <sup>2</sup>  | i.v. | 1h Infusion  | Tag 1 |
| 5-FU   | 2600 mg /m <sup>2</sup> | i.v. | 24h Infusion | Tag 1 |

Wiederholung am Tag 15.

Tabelle 8: 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Docetaxel - FLOT+Docetaxel  
(Schmoll, Höffken & Possinger, 2006)

|  |                         |      |              |       |
|--|-------------------------|------|--------------|-------|
| Kombinationschemotherapie bei Kolorektalem-Karzinom mit CISPLATIN FLOT+CISPLATIN |                         |      |              |       |
| 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Cisplatin                               |                         |      |              |       |
| [S. Al-Batran et al., 2019]  |                         |      |              |       |
| Cisplatin  | 50 mg / m <sup>2</sup>  | i.v. | 1h Infusion  | Tag 1 |
| Oxaliplatin  | 85 mg /m <sup>2</sup>   | i.v. | 1h Infusion  | Tag 2 |
| Folinsäure   | 200 mg /m <sup>2</sup>  | i.v. | 1h Infusion  | Tag 1 |
| 5-FU   | 2600 mg /m <sup>2</sup> | i.v. | 24h Infusion | Tag 1 |

Wiederholung am Tag 15.

Tabelle 9: 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Cisplatin - FLOT+CISPLATIN  
(Schmoll, Höffken & Possinger, 2006)

|   |                         |                    |              |                        |
|---|-------------------------|--------------------|--------------|------------------------|
| Radiochemotherapie bei Rektumkarzinom   |                         | AIO / ARO / CAO-94 |              |                        |
| 5-Fluorouracil+Strahlentherapie 50,4 Gy in 28 Fraktionen  |                         |                    |              |                        |
| [Sauer et al. 2004; Konsensus, 2004<br>W. Schmiegel et al., 2008,<br>S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 2.1, Januar, 2019] |                         |                    |              |                        |
| 5-Fluorouracil  | 1000 mg /m <sup>2</sup> | i.v.               | 24h Infusion | Tag 1-5, Woche 1 und 5 |

Tabelle 10: 5-Fluorouracil+Strahlentherapie 50,4 Gy in 28 Fraktionen - CAO/ARO/CAO-94 (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006)

|   |                         |                              |              |              |
|---|-------------------------|------------------------------|--------------|--------------|
| Radiochemotherapie bei Rektumkarzinom mit OXALIPLATIN                   |                         | CAO / ARO / AIO-04, PETACC-6 |              |              |
| 5-Fluorouracil / Oxaliplatin+Strahlentherapie                           |                         |                              |              |              |
| [Schmoll et al., 2014,<br>Rödel et al., 2015,<br>K. Bujko et al., 2016] |                         |                              |              |              |
| Oxaliplatin   | 50 mg /m <sup>2</sup>   | i.v.                         | 24h Infusion | Tag 1, 8, 29 |
| 5-FU  | 1000 mg /m <sup>2</sup> | i.v.                         | 24h Infusion | Tag 1-5      |

Tabelle 11: 5-Fluorouracil / Oxaliplatin+Strahlentherapie - CAO/ARO/AIO-04,PETACC-6 (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006)

Studie von Martijnse et al. zeigt den Vorteil der Verwendung von Oxaliplatin bei cT4-Tumoren. (Martijnse et al., 2012)

Zur systemischen Chemotherapie kommen Substanzen zum Einsatz, die in Erstlinientherapien, Zweitlinientherapien oder Drittlinientherapien angewandt werden können. Außerdem stehen auch monoklonale Antikörper [AK] zur Verfügung, die in der Immunchemotherapie zur Anwendung kommen.

Monoklonale AK gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor [VEGF] wie Bevacizumab oder Aflibercept und den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor [EGFR] wie Cetuximab oder Panitumumab, verbessern zusammen mit der zytotoxischen Therapie das Überleben bei der Erstbehandlung des metastasierten Kolorektalkarzinom [mKRK]. (Douillard et al., 2010) (Hurwitz et al., 2004) (Saltz et al., 2008)

Zu den monoklonalen AK in unserer Beobachtungsstudie gehören:

### Bevacizumab

Ist ein humaner monoklonaler Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A [VEGF-A] aus der Gruppe der Immunglobuline IgG1. (Ferrara, 2004) Bevacizumab ist gegen den Gefäßwachstumsfaktor VEGF gerichtet. Dadurch wird die Gefäßneubildung gehemmt, die für das Tumorwachstum notwendig ist. Bevacizumab wird

additiv zu FOLFOX-Regimen und FOLFIRI-Regimen gegeben. Es kann auch bei Patienten, bei denen Oxaliplatin oder Irinotecan nicht in Frage kommt, eingesetzt werden und ist gerade bei älteren Patienten in Kombination mit 5-FU die erste Wahl. (Kabbinavar et al., 2005)

In Verbindung mit der Chemotherapie mit Irinotecan, Fluorouracil und Leucovorin konnte gezeigt werden, dass Bevacizumab die Ansprechrate, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten, die nur eine Chemotherapie erhalten, verbessert. (Hurwitz et al., 2004) Der antiangiogene monoklonale AK Bevacizumab verbessert das Überleben der Patienten, wenn der in die Erstlinie oder Zweitlinie aufgenommen wird. (Hurwitz et al., 2004) (Giantonio et al., 2007)

#### EGFR-Antikörper [Cetuximab /Panitumumab]

Cetuximab ist ein monoklonaler Antikörper der es auf den Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors [EGFR] abzielt. (Saltz L. , 2005) Er bindet an den EGF-Rezeptor und kann dadurch das Zellwachstum blockieren. Cetuximab wird bei Kolonkarzinomen und Kopf-Hals-Tumoren eingesetzt. Bei Kolonkarzinomen hat sich Cetuximab sowohl in der Monotherapie als auch in Kombinationstherapie mit 5-FU und Irinotecan als wirksam erwiesen. Die Behandlung mit Cetuximab ist gut verträglich. Die häufigste Nebenwirkung ist Schwächegefühl, Übelkeit, Fieber und ein akneartiger Hautausschlag. (Cunningham et al., 2004) (Folprecht et al., 2006) (Vincenzi et al., 2006) (Saltz et al., 2004)

Panitumumab ist der erste vollständige humane monoklonale Antikörper, der an den Rezeptor des EGFR bindet. (Hecht et al., 2007) Es zeigt an der Haut dieselben Nebenwirkungen wie Cetuximab. Diese äußern sich vor allem in akneiformen, makulo-papulösen Exanthemen, die meist Gesicht, Brust, Nacken, den oberen Rücken und die Kopfhaut befallen. (Cunningham et al., 2004) (Folprecht et al., 2006) (Vincenzi et al., 2006)

Cetuximab und Panitumumab werden in der Erstlinientherapie der mKRK zu den FOLFOX- /FOLFIRI-Regimen verwendet, wenn diese Tumore einen Ras-Wildtyp aufweisen. Bei Menschen gibt es drei verschiedene Ras-Gene: H-Ras, N-Ras und K-Ras. Ras Proteine tauschen GDP [Guanosindiphosphat] gegen GTP [Guanosintriphosphat] aus. So wird die mitogen-aktivierte Proteinkinase [MAPK]-Signalkaskade angestoßen. (Centelles, 2012) Zudem haben Ras-Proteine über andere Kinasen, welche sie ebenfalls aktivieren können, Einfluss auf andere Signalwege. (Bogner, 2014)

Die molekulare Untersuchung von Tumoren auf alle aktivierenden RAS-Mutationen ist wichtig, bevor eine Therapie mit einem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor in Betracht gezogen wird. (Van Cutsem et al., 2015)

Laut Andreyev et al. kommen in 35-45% der Patienten Mutationen im K-Ras Onkogen vor. (Andreyev et al., 2001) Das RAS-Protein liegt immer im GTP gebundenen, aktiven Zustand vor. Dies bedingt, dass ein permanenter Stimulus auf die Signalkaskade ausgeübt wird und ein dauerhaftes Signal für Zellproliferation, Zellwachstum und letztlich

Tumorprogression vorliegt. Diese-RAS-Mutationen sind bedeutend geworden, da sie im Hinblick auf eine Therapie mit EGFR-mAK mit einem Nichtansprechen korrelieren. (Bogner, 2014) Die RAS-Mutationen sind in der heutigen Tumortherapie bedeutend geworden, weil sie nicht mit EGFR-AK therapiert werden. Die häufigsten Lokalisationen von Mutationen liegen auf dem Codon 12 und Codon 13. Diese Lokalisation der Mutation der Codone 12 und 13 muss vor Therapiebeginn getestet werden. Nur der Patient mit K-Ras Wildtyp sollte dann mit EGFR-AK therapiert werden. Die Überlebenschancen der Patienten und die Rückfallrate können dadurch verbessert werden. (Amado et al., 2008) (Loupakis et al., 2009) (Benvenuti et al., 2007) (Peeters et al., 2013)

Die Phase-III-CRYSTAL-Studie zeigte, dass die Zugabe von Cetuximab zu Fluorouracil, Leucovorin und Irinotecan [FOLFIRI] das Gesamtüberleben von Patienten bei RAS-Wildtyp verbesserte. Es führte zu einer Verlängerung des Überlebens von 20,2 auf 28,4 Monate. Ähnliche Ergebnisse wurden auch aus der PRIME-Studie für den EGFR-Antikörper, Panitumumab berichtet, der das Ergebnis bei Patienten in Kombination mit FOLFOX-4 von 20,2 Monate auf 26,1 Monate verbesserte. (Amado et al., 2008) (Van Cutsem et al., 2015) (Van Cutsem et al., 2009) (Douillard et al., 2014) (Douillard et al., 2013) (de Roock et al., 2008)

In der CRYSTAL-Studie zeigten Patienten mit Darmkrebs, die randomisiert FOLFIRI plus Cetuximab erhielten, eine höhere Häufigkeit von GI-Mucositis der Grade 3 und 4 als Patienten, die FOLFIRI allein erhielten. (Van Cutsem et al., 2011) Die PRIME-Studie, in der Patienten mit FOLFOX und Panitumumab oder FOLFOX allein randomisiert wurden, zeigte ein ähnliches Ergebnis. (Douillard et al., 2014)

Beide EGFR-Antikörper können in der Zweitlinientherapie und Drittlineientherapie zum Einsatz kommen. (Wang & Li, 2012) Die EPIC-Studie zeigte eine Verbesserung in der Therapie durch Zugabe von Cetuximab zu Irinotecan. Das Überleben der Patienten, die es erhalten haben, wurde verlängert. Das Progressionsrisiko wurde um 31% verbessert. (Sobrero et al., 2008) In der BOND-2-Studie wurde die Wirksamkeit von Cetuximab allein und Cetuximab plus Irinotecan als überlegen dargestellt. (Cunningham et al., 2004) (Saltz et al., 2007)

Nachfolgend kann man die Immuntherapieregime aus der Beobachtungsstudie entnehmen, wobei Patienten das Avelumab im Rahmen der klinischen Studie [Avetux] erhalten. (Giantonio et al., 2007) (Douillard et al., 2013) (Stein et al., 2018) (Schwartzberg et al., 2014) (Tournigand et al., 1998)

|  |                        |      |   |                      |
|--|------------------------|------|---|----------------------|
| Kombinationstherapie mit BEVACIZUMAB /Immuntherapie  |                        |      |   | FOLFOX-4+BEVACIZUMAB |
| 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Bevacizumab |                        |      |   |                      |
| [Giantonio et al., 2007]                             |                        |      |   |                      |
| Bevacizumab  | 5 mg /kg               | i.v. | 90min Infusion, in Folgezyklen je 30min | Tag 1                |
| Oxaliplatin  | 85 mg /m <sup>2</sup>  | i.v. | 2h Infusion                             | Tag 1                |
| Folinsäure   | 200 mg /m <sup>2</sup> | i.v. | 2h Infusion                             | Tag 1, 2             |
| 5-FU   | 400 mg /m <sup>2</sup> | i.v. | Bolus                                   | Tag 1, 2             |
| 5-FU   | 600 mg /m <sup>2</sup> | i.v. | 22h Infusion                            | Tag 1, 2             |

\*Wiederholung am Tag 15.

Tabelle 12: 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Bevacizumab - FOLFOX-4+BEVACIZUMAB (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006)

|   |                         |      |                                       |                  |
|---|-------------------------|------|---------------------------------------|------------------|
| Kombinationstherapie mit AVELUMAB /Immuntherapie  |                         |      |                                       | AVETUX-Protokoll |
| 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Avelumab |                         |      |                                       |                  |
| [AVETUX-Protokoll]                                |                         |      |                                       |                  |
| Avelumab  | 10 mg /kg               | i.v. | 60min Infusion                        | Tag 1            |
| Cetuximab   | 250 mg /m <sup>2</sup>  | i.v. | Erstgabe 90min Infusion, danach 60min | Tag 1, 8         |
| Oxaliplatin                                       | 85 mg /m <sup>2</sup>   | i.v. | 2h Infusion                           | Tag 1            |
| Folinsäure  | 400 mg /m <sup>2</sup>  | i.v. | 2h Infusion                           | Tag 1            |
| 5-FU  | 400 mg /m <sup>2</sup>  | i.v. | Bolus                                 | Tag 1            |
| 5-FU  | 1200 mg /m <sup>2</sup> | i.v. | 22h Infusion                          | Tag 1, 2         |

Wiederholung am Tag 15.

Tabelle 13: 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Avelumab - AVETUX-Protokoll (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006)

|   |                        |      |                |                      |
|---|------------------------|------|----------------|----------------------|
| Kombinationstherapie mit PANITUMUMAB /Immuntherapie     |                        |      |                | FOLFOX-4+PANITUMUMAB |
| 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Panitumumab    |                        |      |                |                      |
| [Lee-Schwartzberg,<br>Jean-Yves Douillard et al., 2013] |                        |      |                |                      |
| Panitumumab   | 6 mg /kg               | i.v. | 60min Infusion | Tag 1                |
| Oxaliplatin   | 85 mg /m <sup>2</sup>  | i.v. | 2h Infusion    | Tag 1                |
| Folinsäure  | 200 mg /m <sup>2</sup> | i.v. | 2h Infusion    | Tag 1, 2             |
| 5-FU  | 400 mg /m <sup>2</sup> | i.v. | Bolus          | Tag 1, 2             |
| 5-FU  | 600 mg /m <sup>2</sup> | i.v. | 22h Infusion   | Tag 1, 2             |

Wiederholung am Tag 15.

Tabelle 14: 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Panitumumab - FOLFOX-4+PANITUMUMAB (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006)

| Kombinationstherapie mit PANITUMUMAB /Immuntherapie  |                              | FOLFOX-6+PANITUMUMAB |                |          |  |  |  |
|--|------------------------------|----------------------|----------------|----------|--|--|--|
| 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Panitumumab   |                              |                      |                |          |  |  |  |
| [Maindrault-Goebel et al., 1998,<br>S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 2.1, Januar, 2019] |                              |                      |                |          |  |  |  |
| Panitumumab  | 6mg /m <sup>2</sup>          | i.v.                 | 60min Infusion | Tag 1    |  |  |  |
| Oxaliplatin  | 85 mg /m <sup>2</sup>        | i.v.                 | 2h Infusion    | Tag 1    |  |  |  |
| Folinsäure   | 400 mg /m <sup>2</sup>       | i.v.                 | 2h Infusion    | Tag 1    |  |  |  |
| 5-FU   | 400 mg /m <sup>2</sup>       | i.v.                 | Bolus          | Tag 1    |  |  |  |
| 5-FU   | 2400-3000 mg /m <sup>2</sup> | i.v.                 | 46h Infusion   | Tag 1, 2 |  |  |  |

1. Zyklus umfasst 2 Wochen, insgesamt 12 Zyklen. Wiederholung am Tag 15.

Tabelle 15: 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Panitumumab - FOLFOX-6+PANITUMUMAB (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006)

Nachfolgend eine Aufteilung der eingesetzten Therapien bei den gastrointestinalen Tumoren: (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006)

#### ÖSOPHAGUSKARZINOM [SPEISERÖHRENKARZINOM]

Eine Standarttherapie ist die Zweierkombinationstherapie aus 5-FU und Cisplatin. In einer Dreierkombination kommen weitere Zytostatika wie Irinotecan [Magenkarzinom, Tumore des gastroösophagealen Übergangs] oder monoklonale Antikörper wie Cetuximab zur Anwendung.

1. Kombinierte Chemo- /Strahlentherapie mit 5-FU / Cisplatin und Bestrahlung als definitive Behandlung.
2. Primäre Chemotherapie mit 5-FU / Cisplatin und anschließender Operation bei jüngeren Patienten, in gutem Allgemeinzustand.
3. Chemotherapie oder kombinierte Chemo- /Strahlentherapie mit 5-FU / Cisplatin mit anschließender Operation.
4. Palliative Chemotherapie mit 5-FU und Platinderivaten bei metastasierten Tumoren.
5. Palliative Chemotherapie mit 5-FU und Platinderivaten oder Docetaxel, oder kombinierte Chemo- / Strahlentherapie bei Schluckstörungen bei metastasierten Tumoren.

#### MAGENKARZINOM

1. Präoperative und postoperative Chemotherapie mit einer späteren Operation /Resektion [kurativer Ansatz]. Diese Chemotherapie hat zum Ziel die Reduktion der Tumorausdehnung [lokal und der Lymphknotenmetastasierung]. Es werden Kombinationen von 5-FU, Cisplatin, Oxaliplatin und Docetaxel eingesetzt. Al-Batran und Kollegen haben berichtet, dass die Zugabe von Docetaxel zu infundier-

tem Fluorouracil und Oxaliplatin unter Verwendung des FLOT-Regimes [Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel] als präoperative Therapie bei Patienten mit Magenkrebs zu einem Überlebensvorteil führte. (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006) (Al-Batran et al., 2019) (Smyth et al., 2018) Diese multimodale Therapie führt bei etwa 50% der Patienten zu einer Heilung. (Cunningham et al., 2006) (Ychou et al., 2011) (Smyth et al., 2016)

FLP-Regime [5-FU, Folinsäure, Cisplatin] haben gute Wirksamkeit und Verträglichkeit. Bei bis zu 50-60% der Patienten konnte ein Ansprechen oder zumeist eine partielle Rückbildung beobachtet werden. (Al-Batran et al., 2019) (Al-Batran et al., 2016) (Lorenzen et al., 2013)

Der Einsatz ist auch bei älteren Patienten möglich.

FUFA-Regime [5-FU, Folinsäure /Oxaliplatin] können bei Indikationen gegen Cisplatin verwendet werden

DCF-Regime [Docetaxel, Cisplatin, 5-FU]

FLOT Regime [Docetaxel, Oxaliplatin, 5-FU, Folinsäure]

2. Palliative Chemotherapie. Die Gabe erfolgt zumeist als Kombinationstherapie.

FOLFIRI-Regime [Irinotecan, Folinsäure, 5-FU]

FOLFOX-Regime [Oxaliplatin, Folinsäure, 5-FU]

3. FLP-Regime [5-FU, Folinsäure, Cisplatin]
4. DCF-Regime [Docetaxel, Cisplatin, 5-FU]
5. FLOT-Regime

## DÜNNDARMKARZINOM

Die Therapien erfolgen mit den gleichen Behandlungsprotokollen wie beim Dickdarmkarzinom. Eine Kombinationstherapie mit Strahlentherapie ist möglich.

Folgende Regime konnten eingesetzt werden:

1. 5-FU / Folinsäure-Bolus
2. 5-FU-Infusionsregime / Folinsäure
3. Irinotecan / 5-FU-Infusionsregime / Folinsäure
4. Oxaliplatin / 5-FU-Infusionsregime / Folinsäure

## KOLOREKTALES KARZINOM

Die Tumore von Kolon und Rektum werden unter einem Sammelbegriff erfasst.

1. Dickdarmkarzinom / Adjuvante Chemotherapie:

Mit dieser Therapie sollte innerhalb von 4-6 Wochen nach Operation begonnen werden. Ein Therapiebeginn, der erst 3 Monate nach Operation beginnt, ist nicht

mehr sinnvoll, da der Effekt [Verbesserung des Überlebens] verloren geht. Das hat die SCOT Studie belegt. (Ilson, 2018)

5-FU / Folinsäure Bolus für 6 Monate

5-FU / Oxaliplatin, Kombinationstherapie

FOLFOX-Regime, Kombinationstherapie für 6 Monate

FOLFIRI-Regime für 6 Monate

2. Rektumkarzinom / Adjuvante Strahlen- / Chemotherapie: Bestrahlung in Kombination mit 5-FU Infusion, plus Bolusgabe. Dauer insgesamt 5 Monate.

FOLFOX-Regime+BEVACIZUMAB, +/- Strahlentherapie

FOLFIRI-Regime+BEVACIZUMAB, +/- Strahlentherapie

3. Neoadjuvante Chemotherapie bei Lebermetastasen: Primäre Chemotherapie gefolgt von Operation, danach erneut Chemotherapie.

FOLFOX-Regime

FOLFIRI-Regime

FOLFOX-Regime+BEVACIZUMAB

FOLFIRI-Regime+BEVACIZUMAB

## ANALKARZINOM

1. Kurative Radio- / Chemotherapie mit Mitomycin / 5-FU [Nigro Protokoll]. (Gérard, 1998)
2. Palliative Chemotherapie, Kombinationstherapie mit 5-FU / Cisplatin, 4-6 Zyklen.

### 3.4 Schweregrade der oralen Mucositis und Mundhygiene

Die Einstufung der Schweregrade erfolgte nach der WHO-Klassifizierung.

Grad 0 - keine Veränderung

Grad 1 - Erythem, Wund sein, feste Nahrungsaufnahme möglich

Grad 2 - Erythem /Ulzera, breiige Kost

Grad 3 - Erythem /Ulzera, nur flüssige Nahrung

Grad 4 - parenterale Ernährung

Bei der Inspektion des Mundraumes und bei der Erhebung des Zahnstatus, wurden die Mundhygienemaßnahmen eingeschätzt. Folgende Kriterien wurden dabei angewandt:

- Mundhygiene **SEHR GUT**: keine sichtbaren Beläge / Genussmittelverfärbungen, kein Zahnstein vorhanden, kein Zahnfleischbluten, suffiziente Füllungen / Kronen [keine abstehende Füllungsränder / Kronenränder],
- Mundhygiene **GUT**: keine sichtbare Beläge, Genussmittelverfärbungen möglich, kein Zahnstein vorhanden, leichtes Zahnfleischbluten möglich, suffiziente Füllungen / Kronen [keine abstehende Füllungsränder / Kronenränder],
- Mundhygiene **Mäßig**: weiche Beläge oder Genussmittelverfärbungen vorhanden, Zahnstein möglich, Zahnfleischentzündung mit Blutung, insuffiziente Füllungen / Kronenränder [abstehende Füllungsränder / Kronenränder], Karies möglich,
- Mundhygiene **SCHLECHT**: weiche Beläge, Genussmittelverfärbungen und Zahnstein vorhanden, Zahnfleischentzündung mit Blutung, insuffiziente Füllungen / Kronenränder, sichtbare Karies,
- Mundhygiene **UNZUREICHEND / VERBESSERUNGSBEDÜRFIG**: alte weiche Beläge, Genussmittelverfärbungen, Zahnstein, Zahnfleischentzündung, Mundgeruch.

### 3.5 Patiententagebuch

Bei jedem Besuch des Patienten, wurde ein Patiententagebuch in Form eines A4 Formblatts mitgegeben. Die Patienten wurden um eine Dokumentation der aufgetretenen Beschwerden zur Mucositis gebeten. Diese Dokumentation erfolgte auf freiwilliger Basis. Von Interesse waren der Beginn und das Ende der Beschwerden, der Schweregrad und die Linderungsmaßnahmen. Im Anhang ist das Patiententagebuch zur Einsicht aufgeführt.

### **3.6 Dokumentation und Auswertung der Daten**

Alle erhobenen und zusammen gestellten Daten wurden in einer Access Datenbank eingepflegt. Jeder Bereich wurde für bessere Übersichtbarkeit separat dokumentiert.

Die statistische Auswertung der gesammelten Daten erfolgte mittels deskriptiven Methoden.

Alle erhobenen Daten wurden pseudoanonymisiert ausgewertet. Zunächst wurden im Rahmen der deskriptiven Statistik Mittelwerte und Häufigkeiten berechnet.

### **3.7 Literaturrecherche**

Die Informationssammlung erfolgte in Fachbüchern und Fachzeitschriften der Onkologie und der Zahnmedizin. Die verwendete Literatur wurde durch die Suche in den Onlineportalen wie PubMed gefunden. Informationen zu den verschiedenen Medikamenten und die Recherche erfolgten über Standardwerke der Onkologie und Recherchen in Datenbanken.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv, klinische Charakteristika

Es wurden insgesamt 64 konsekutive Patienten im Zeitraum von März 2018 bis März 2019 in die Beobachtungsstudie aufgenommen. Die Behandlung der Tumore musste mit 5-FU basierter Chemotherapie erfolgen und durfte auch eine Antikörpertherapie enthalten. Nach Abschluss der Erhebung standen 41 komplette Dokumentationen für die Auswertung zur Verfügung. Vier Patienten waren nach der Einwilligung im Verlauf mit der Aufnahme und Befunderhebung nicht einverstanden. 19 Datensätze konnten aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes [n=17] oder eines Todesfalles [n=2] im Rahmen ihrer Krebserkrankung nicht komplett ausgewertet werden.

In der Abbildung 4 sind die Tumorarten der teilnehmenden Patienten aufgelistet.

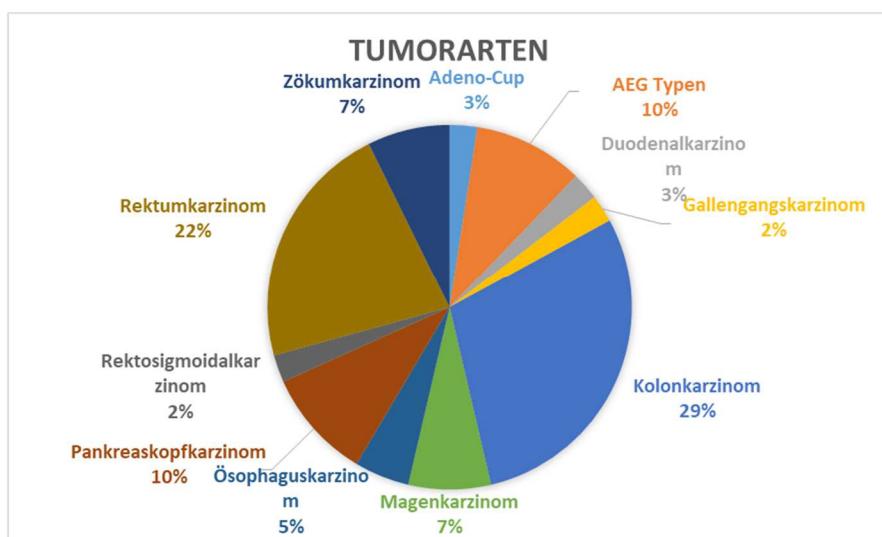


Abbildung 4: Tumorarten

## 4.2 Demographie und Risikofaktoren

Von den insgesamt 41 Patienten waren 28 männlich und 13 weiblich. Die Altersspanne zum Zeitpunkt der Datenerhebung lag zwischen 42 und 83 Jahren, das mittlere Alter lag bei 65 Jahren.



Abbildung 5: Studienteilnehmer-Diagramm: Geschlecht

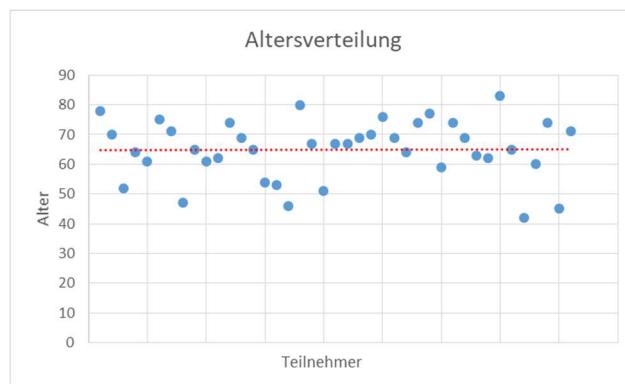


Abbildung 6: Altersverteilung der Studienteilnehmer

Risikofaktoren wie Tabak- /Alkoholkonsum, positive Familienanamnese auf Tumorerkrankungen, das Tragen von Zahnprothesen oder Teilprothesen und Mundhygieneverhältnisse wurden persönlich erfragt und erhoben /untersucht. Aus dem aktuellen Gewicht und der aktuellen Körpergröße wurde der BMI Wert ermittelt. Die Tabelle 16 listet diese auf.

| <b>Charakteristika</b>                        | <b>n=41</b> | <b>%</b> |
|---|-------------|----------|
| <i>Tabakkonsum</i>                            |             |          |
| Raucher aktiv                                 | 3           | 7,3      |
| Raucher inaktiv                               | 25          | 61,0     |
| Nichtraucher                                  | 13          | 31,7     |
|   |             |          |
| <i>Alkoholkonsum</i>                          |             |          |
| Täglich                                       | 7           | 17,1     |
| Wöchentlich                                   | 17          | 41,5     |
| Monatlich                                     | 5           | 12,2     |
| Nie   | 7           | 17,1     |
| k.A.  | 5           | 12,2     |
|   |             |          |
| <i>Zahnprothese /Teilprothese</i>             |             |          |
| Ja  | 10          | 24,4     |
| Nein  | 31          | 75,6     |
|   |             |          |
| <i>Familienanamnese auf Tumorerkrankungen</i> |             |          |
| Positiv                                       | 21          | 51,2     |
| Negativ                                       | 20          | 48,8     |
|   |             |          |
| <i>Krebsart</i>                               |             |          |
| KRK 1. Grades                                 | 9           | 22,0     |
| KRK 2. Grades                                 | 4           | 9,8      |
| andere Art                                    | 8           | 19,5     |
|   |             |          |
| <i>BMI</i>                                    |             |          |
| min.  |             | 18,78    |
| max.  |             | 41,47    |
| Mittelwert                                    |             | 26,48    |

Tabelle 16: Patientencharakteristika

### 4.3 Mundhygiene, Zahnstatus

Verteilung der Mundhygiene [MuHy] zum Beginn der Chemotherapie:

- |                                       |               |
|---------------------------------------|---------------|
| sehr gut:                             | 3 Patienten,  |
| gut:                                  | 20 Patienten, |
| mäßig:                                | 13 Patienten, |
| schlecht:                             | 4 Patienten,  |
| unzureichend /verbesserungsbedürftig: | 1 Patient.    |

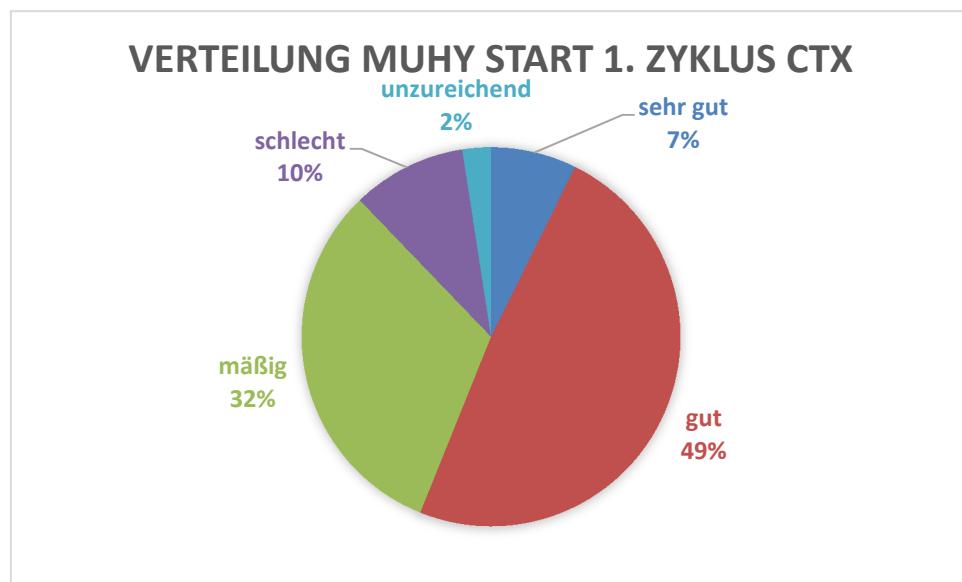


Abbildung 7: Verteilung MuHy Start 1. Zyklus CTX

Verteilung der MuHy im zweiten Zyklus:

|                                       |               |
|---------------------------------------|---------------|
| sehr gut:                             | 2 Patienten,  |
| gut:                                  | 20 Patienten, |
| mäßig:                                | 12 Patienten, |
| schlecht:                             | 7 Patienten,  |
| unzureichend /verbesserungsbedürftig: | 0 Patienten.  |

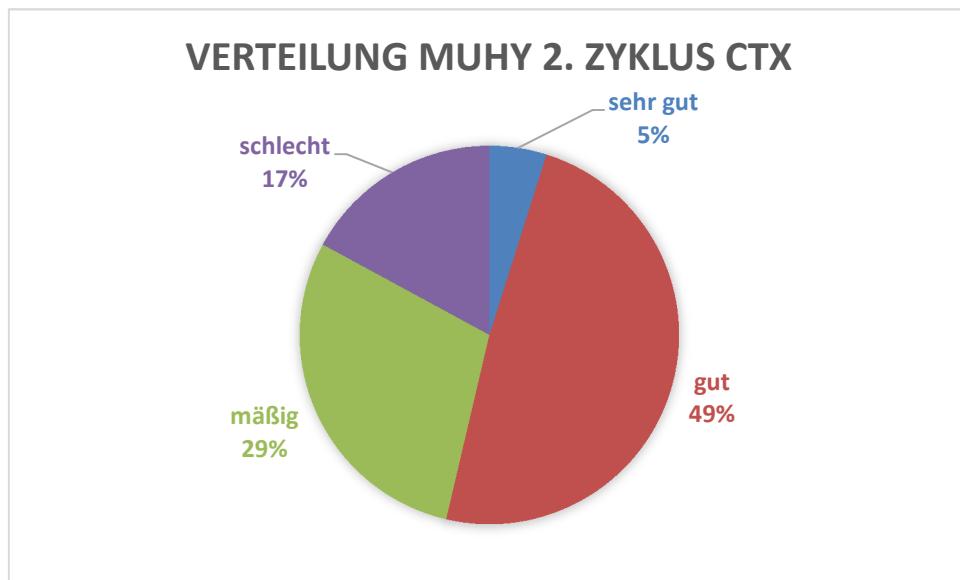


Abbildung 8: Verteilung MuHy Start 2. Zyklus CTX

Verteilung der MuHy im dritten Zyklus:

|                                       |               |
|---------------------------------------|---------------|
| sehr gut:                             | 2 Patienten,  |
| gut:                                  | 20 Patienten, |
| mäßig:                                | 12 Patienten, |
| schlecht:                             | 6 Patienten,  |
| unzureichend /verbesserungsbedürftig: | 1 Patient.    |

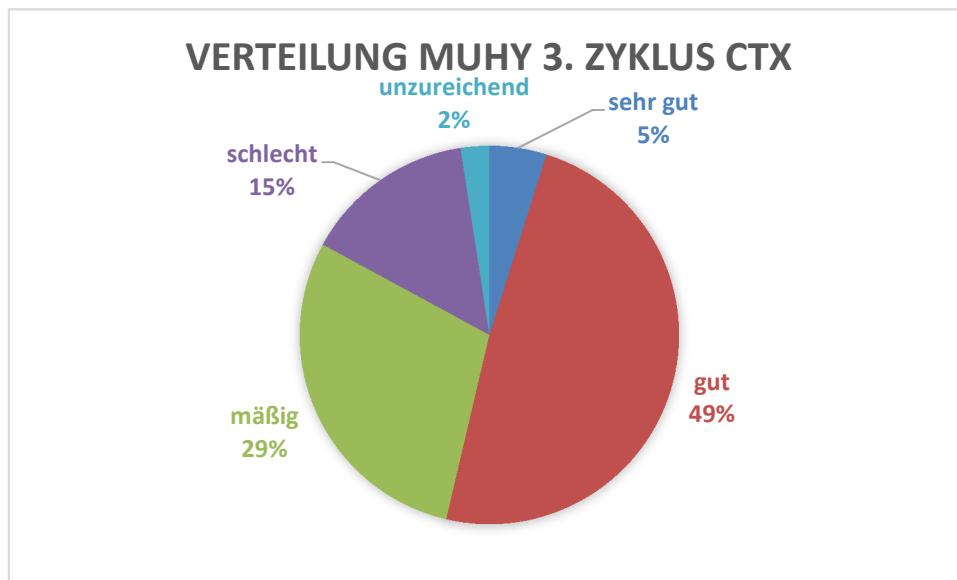


Abbildung 9: Verteilung MuHy Start 3. Zyklus CTX

Die Mundhygiene wurde überwiegend mit Handzahnbürste [n=27] und Zahnpasta durchgeführt. Eine Reinigung mit elektrischer Zahnbürste [EZB] erfolgte von wenigen Patienten [n=14]. Einige Patienten putzen in Abwechslung mit Handzahnbürste und EZB [n=6]. Zusatzprodukte wie Zahnseide, Zahnzischenraumbürstchen oder Mundwasser wurden bei vielen Patienten gar nicht angewendet [n=25]. Diese Zusatzprodukte wurden bei den Patienten mit einer sehr guten und guten Mundhygiene dagegen regelmäßig angewendet [n=16].

Zu den erhobenen Daten gehörte auch die Befragung der Patienten nach regelmäßigen Zahnarztbesuchen, sowie Fragen zu Vorsorgeuntersuchungen, wie der professionellen Zahncleaning.

Zur regelmäßigen Kontrolle gingen 18 Patienten. Zweimal im Jahr, also alle 6 Monate, waren es 4 Patienten. Einmal im Jahr, also alle 12 Monate, waren es 14 Patienten. Eine zahnärztliche Kontrolle weniger als einmal im Jahr lag bei einem Patienten vor. Dieser

besuchte den Zahnarzt alle 2 Jahre. 7 Patienten nahmen keine Kontrollen wahr. 15 Patienten haben keine Angaben gemacht.



Abbildung 10: Zahnarztkontrollen

Eine sichtbare Karies wurde bei der Erst-Gabe von Chemotherapie bei 11 Patienten [26,83%] festgestellt.

#### 4.4 Patiententagebuch, Bildungsstatus und Kariesprävalenz

Die Schmerzintensität wird individuell unterschiedlich empfunden und kann nicht objektiv gemessen werden. In der Medizin hat sich zur Erfassung der subjektiven Schmerzintensität als Ausgangsbefund und zur Verlaufskontrolle, die visuelle Analogskala mit einer Strecke von 0 bis 10, die vom Patienten selbst markiert wird, bewährt. (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006)

Für das Ausfüllen eines Patiententagebuches konnten insgesamt 9 Patienten gewonnen werden. Die aufgetretenen Beschwerden mit subjektiver Einschätzung des Patienten, wurden auf der Skala von 0-10 individuell eingestuft und dokumentiert. Die Zahl Null bedeutete keine und die Zahl 10 unerträgliche Beschwerden. Die Einstufung bezog sich auf alle Beschwerden, nicht nur auf die Schmerzintensität.

Patient Nr.1: Mundtrockenheit Grad 2, Geschmacksveränderung Grad 2.

Patient Nr. 2: Schluckbeschwerden Grad 4, eine Woche lang nach Chemo-therapiegabe anhaltend, Probleme beim Essen Grad 4, Probleme beim Trinken Grad 4.

Patient Nr. 3: Appetitlosigkeit Grad 7, Übelkeit Grad 8, Sonstiges: Bläschen an der Zungenspitze.

Patient Nr. 4: Brennen Grad 3, Blutung Grad 2, Schluckbeschwerden Grad 3.

Patient Nr. 5: Geschmacksveränderung Grad 3, Mundtrockenheit Grad 6.

Patient Nr. 6: Blutung Grad 5, Übelkeit Grad 3, Mundtrockenheit Grad 3.

Patient Nr. 7: Sonstiges: Bläschen im Mund Grad 3.

Patient Nr. 8: Schmerzen Grad 3-5, Geschmacksveränderung 1, Übelkeit Grad 5, Mundtrockenheit Grad 2, Probleme beim Essen und Trinken Grad 2, Blutung Grad 2, Schluckbeschwerden Grad 5.

Patient Nr. 9: Mundtrockenheit 3, Schluckbeschwerden Grad 4, Geschmacksveränderung Grad 6, Schmerzen Grad 3, Sonstiges: Kribbeln in den Fingern Grad 3.

In der Tabelle 17 sind der Bildungsstatus und die Kariesprävalenz aufgelistet:

|                     | Teilnehmer | Karies |
|---------------------|------------|--------|
| Hochschulabschluss  | 7          | 2      |
| Abitur              | 5          | 0      |
| Ausbildung          | 8          | 4      |
| Realschulabschluss  | 10         | 3      |
| Hauptschulabschluss | 7          | 1      |
| Ohne Abschluss      | 2          | 0      |
| Keine Angabe        | 2          | 1      |

Tabelle 17: Bildungsstatus und Kariesprävalenz

## 4.5 Therapie

Zur Prophylaxe der oralen Mucositis und zur Behandlung von der Mundtrockenheit wurden die hauseigene Mundspülösung Salol N Mundwasser, Tantum verde Lösung und Octenidol md Mundspülösung verwendet. Im Anhang unter Medikation ist die Zusammensetzung einzusehen.

In dem beobachteten Patientenkollektiv waren keine unterstützenden Maßnahmen, wie parenterale Ernährung oder Magensonden zur Sicherstellung der Ernährung notwendig. Bei einigen Patienten wurde eine hochkalorische Ernährung mit chemisch definierten Fertigprodukten [Fresubin] verordnet.

Von unserer Patientenanzahl [41] haben 38 Patienten regelmäßig Medikamente eingenommen. Davon haben 26 Patienten Medikamente eingenommen, die Mundtrockenheit als Nebenwirkung verursachen können. Zu diesen Medikamenten zählen z.B. Blutrucksenkende Medikamente, einige Schmerzmittel, Opioide und Antidepressiva. In der Tabelle 19 wurden die Patienten ausgewertet, die diese Medikamentengruppe nicht eingenommen haben.

Im 2-ten, 3-ten und 4-ten Zyklus war ein eindeutiger Anstieg der subjektiven Mundtrockenheit zu verzeichnen. Sowohl in der ersten als auch in der zweiten Gruppe. Im 5-ten und 6-ten Zyklus konnte wieder ein Abfall bei der Gruppe ohne xerostomiefördernde Medikamente beobachtet werden. Dies ist aber aufgrund der geringen Teilnehmerzahl nicht aussagekräftig.

|           | Gesamt Patienten mit Medikamenten die Xerostomie fördern | Anzahl Patienten mit Anzeichen von Xerostomie | Anteil Patienten mit Xerostomie |
|-----------|--|---|---------------------------------|
| 1. Zyklus | 26   | 2   | 7,69%                           |
| 2. Zyklus | 26   | 21  | 80,77%                          |
| 3. Zyklus | 26   | 23  | 88,46%                          |
| 4. Zyklus | 26   | 23  | 88,46%                          |
| 5. Zyklus | 7  | 4   | 57,14%                          |
| 6. Zyklus | 7  | 4   | 57,14%                          |

Tabelle 18: Übersicht Patienten mit Xerostomie fördernden Medikamenten und Anzeichen von Xerostomie

|           | Gesamt Patienten ohne Medikamente die Xerostomie fördern | Anzahl Patienten mit Anzeichen von Xerostomie | Anteil Patienten mit Xerostomie |
|-----------|--|---|---------------------------------|
| 1. Zyklus | 15   | 1   | 6,67%                           |
| 2. Zyklus | 15   | 11  | 73,33%                          |
| 3. Zyklus | 15   | 13  | 86,67%                          |
| 4. Zyklus | 15   | 14  | 93,33%                          |
| 5. Zyklus | 5  | 1   | 20,00%                          |
| 6. Zyklus | 5  | 1   | 20,00%                          |

Tabelle 19: Übersicht Patienten ohne Xerostomie fördernden Medikamenten und Anzeichen von Xerostomie

|           | Gesamt Patienten | Anzahl Patienten mit Anzeichen von Xerostomie | Anteil Patienten mit Xerostomie |
|-----------|------------------|---|---------------------------------|
| 1. Zyklus | 41               | 3   | 7,32%                           |
| 2. Zyklus | 41               | 32  | 78,05%                          |
| 3. Zyklus | 41               | 36  | 87,80%                          |
| 4. Zyklus | 41               | 37  | 90,24%                          |
| 5. Zyklus | 12               | 5   | 41,67%                          |
| 6. Zyklus | 12               | 5   | 41,67%                          |

Tabelle 20: Gesamtübersicht Patienten mit Xerostomie

Neben der Hochdosierten-Chemotherapie mit 5-Fluorouracil wurden am häufigsten Oxacliplatin, Folinsäure, Docetaxel, Cisplatin, Irinotecan und Antikörper wie Bevacizumab, Avelumab, Panitumumab angewandt. Die Auflistung der in dieser Studie vorgekommenen Chemotherapie-Protokolle mit der Patientenanzahl, ist aus der Tabelle 21 zu entnehmen.

| Anzahl<br>Teilnehmer | Therapie  |
|----------------------|---|
| 19                   | FOLFOX-IV adjuvant oder palliativ                               |
| 1                    | FOLFOX-IV, neoadjuvant  |
| 8                    | FOLFOX-IV + Immuntherapie                                       |
|                      | 4 Teilnehmer FOLFOX-IV + Immuntherapie mit Bevacizumab          |
|                      | 2 Teilnehmer FOLFOX-IV + Immuntherapie mit Panitumumab          |
|                      | 2 Teilnehmer FOLFOX-IV + Cetuximab + Immuntherapie mit Avelumab |
| 1                    | FOLFOX-IV + Cetuximab + Irinotecan                              |
| 1                    | FOLFOX-IV + Irinotecan  |
| 3                    | FOLFOX-IV + Docetaxel + Cisplatin                               |
| 4                    | FOLFOX-IV + Docetaxel   |
| 1                    | Radiochemotherapie mit 5-FU, neoadjuvant                        |
| 1                    | Radiochemotherapie mit 5-FU + Oxaliplatin, neoadjuvant          |
| 1                    | FOLFOX-VI   |
| 1                    | De Gramont-Schema, adjuvant                                     |

Tabelle 21: Übersicht Therapieregime der Studie

## 4.6 Orale Mucositis, Ausprägung

### Zyklus 1.:

Zum Start der Studie zeigten 40 Patienten gesunde Mundschleimhautverhältnisse auf. Bei einem Patienten, einem Prothesenträger, waren am Anfang gerötete Schleimhäute festzustellen, die dem Grad 1 entsprachen. WHO Grade 2, 3, 4 kamen im Zyklus 1. nicht vor.

### Zyklus 2.:

Bei der zweiten Datenerhebung wiesen 22 Patienten Grad 0 auf, 13 Patienten Grad 1 und 6 Patienten Grad 2 auf. WHO Grade 3 und 4 kamen im Zyklus 2. nicht vor.

Der Patient mit der Prothese aus dem 1. Zyklus, ist von Grad 1 auf Grad 2 gestiegen.

### Zyklus 3.:

Bei der dritten Datenerhebung wiesen nur noch 8 Patienten Grad 0 auf, 23 Patienten Grad 1 und 9 Patienten Grad 2 auf. WHO Grade 3 und 4 kamen im Zyklus 3. nicht vor.

Hier war auffällig, dass von den 9 Probanden mit Grad 2, 6 in dem 2. Zyklus Grad 0 aufwiesen. Es war auch eine sprunghafte Verschlechterung von Grad 0 auf 2 festzustellen.

### Zyklus 4.:

Bei der vierten Datenerhebung konnten 41 Patienten ausgewertet werden. 14 Patienten wiesen Grad 0 auf, 22 Patienten Grad 1 und 5 Patienten Grad 2 auf. WHO Grade 3 und 4 kamen im Zyklus 4 nicht vor.

### Zyklus 5.:

Bei der fünften Datenerhebung konnten 12 Patienten ausgewertet werden. 7 Patienten wiesen Grad 0 auf, 3 Patienten Grad 1 und 2 Patienten Grad 2 auf. WHO Grade 3 und 4 kamen im Zyklus 5 nicht vor.

### Zyklus 6.:

Bei der sechsten Datenerhebung konnten 12 Patienten ausgewertet werden. 7 Patienten wiesen Grad 0 auf, 3 Patienten Grad 1 und 2 Patienten Grad 2 auf. WHO Grade 3 und 4 kamen im Zyklus 6 nicht vor.

## 5 Diskussion

Die vorgelegte Arbeit ist eine prospektive monozentrische Beobachtungstudie mit konsekutiven Patienten. Die Studie beschreibt das Auftreten und die Verläufe einer oralen Mucositis [OM] zu Beginn einer 5-Fluorouracil [5-FU] basierten Chemotherapie [Ctx] bei kolorektalen Karzinomen [KRK], über die bisher wenig bekannt ist. Zusammenfassend zeigt diese Auswertung, dass mehr als die Hälfte der Patienten im Verlauf der ersten beiden Monate eine OM von WHO Grad 1 oder 2 entwickelt. Schwere Verläufe mit einem WHO Grad 3 oder 4 wurden nicht beobachtet. Allerdings entwickelten bis zu 80% der Patienten bereits nach dem ersten Zyklus eine Xerostomie, sodass fast jeder Patient aufgrund von oralen Problemen unter der Ctx eine unterstützende Therapie seiner Beschwerden benötigte.

In der Literaturanalyse variiert die Inzidenz der OM und auch die Patientenzahl sehr stark. Das wird durch die unterschiedlichen Studiendesigns, Patientenkollektive, Tumorerkrankungen und Behandlungsschemata bedingt. Auch die Dauer der Datensammlung ist sehr unterschiedlich. In unserer Studie wurden die Patientendaten im Zeitraum von einem Jahr gesammelt.

Bei hochdosierten Chemotherapieregimen, Strahlentherapien und Knochenmarktransplantationen liegt die Inzidenz der OM zwischen 60-100%. Bei Patienten, die sich einer Standarddosis, einer zyklischen Chemotherapie unterziehen, wird dieser Prozentsatz auf etwa 40% geschätzt. (Cinausero et al., 2017) (Kwon, 2016)

Parulekar et al. haben geschätzt, dass die Chemotherapie induzierte Mucositis bei Patienten, die mit Standard- bzw. Hochdosis-Chemotherapie behandelt werden, zwischen 40-76% schwankt. (Parulekar et al., 1998) Palappallil et al. zeigen, dass 90% der Patienten, die 5-FU bekommen, eine OM entwickelten. (Palappallil et al., 2011) Saini et al. untersuchte die Verabreichung von 5-FU bei 716 Patienten mit KRK. Nur 3,6% derjenigen, die kontinuierliche Infusionen mit dem Antineoplastikum erhielten, hatten eine schwere OM, während 19,6% der Patienten, die Bolusinfusionen mit 5-FU erhielten, eine schwere OM hatten. (Saini et al., 2003) Es ist lange bekannt, dass die Mucositisrate bei Bolusgaben von 5-FU höher ist als bei kontinuierlicher Gabe. Daher sollte auf alleinige 5-FU Bolusregime wegen der höheren Mucositisraten verzichtet werden. (Andre et al., 2003)

In unserer Studie entwickelten 93% der Patienten eine leichte Verlaufsform der Mucositis Grad 1-2. Rosen et al. beobachtete bei 60% der Patienten mit Kolonkarzinom und Rektumkarzinom die Mucositisrate des Grades 1-2. Bei diesem Vergleich muss bedacht werden, dass die Medikamente bei verschiedenen Grunderkrankungen und verschiedenen Altersgruppen eingesetzt waren. (Rosen et al., 2006)

Unsere Beobachtungsstudie mit 41 Patienten umfasst ein kleines Patientenkollektiv. Von diesen 41 Probanden konnte bei 38 Patienten eine OM dokumentiert werden. Insgesamt 93% der Patienten entwickelten eine leichte Verlaufsform der Mucositis mit dem Grad 1-

2. Davon waren ca. 63% männlich und ca. 29% weiblich, was sich aber analog unserer Verteilung der männlichen und weiblichen Probanden verhält, 68% zu 32%. Es wird diskutiert, dass Frauen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer oralen Mucositis darstellen. (Chansky, Benedetti & Macdonald, 2005) Dies lässt sich mit unserer Studie nicht belegen, da die Mucositis bei Männern und Frauen gleich ausgeprägt war. In der Literatur zeigt sich eine große Variation der OM des Grades 3-4, die zwischen 3-80% lag. (Bano et al., 2014) (Wang et al., 2014) Bei unserem Patientenkollektiv wurde OM Grad 3-4 nicht dokumentiert. Kein Auftreten von OM konnte bei 3 Patienten während der Beobachtungszeit festgestellt werden.

Bei Vagliano et al. werden unter Ausschluss der Kinder insgesamt 1579 Patientendaten im Alter zwischen 19-74 Jahren ausgewertet. Milde OM Grad 1-2 schwankte in dieser Studie zwischen 43,8-58,1%. OM Grad 3-4 lag zwischen 9,3-39,7%. (Vagliano et al., 2011) Eine Studie von Wang et al. schließt 16 Patienten mit ein. Hier wird eine OM Grad 2 mit 13% und OM Grad 3 mit 31% beschrieben. (Wang et al., 1997)

Aus einer Studie von Bano et al. mit 13 Patienten kamen folgende Schweregrade der OM unter FOLFOX 4 Therapie: Grad 0=24%, Grad1-2=65%, Grad 3-4=11% und bei FOLFOX 6 Regimen mit 12 Patienten kamen folgende Schweregrade raus: Grad 0=38%, Grad 1-2=56%, Grad 3-4=6%. (Bano et al., 2014) In unserer Arbeit haben 37 Patienten FOLFOX 4 Protokoll erhalten mit folgender Auswertung: Grad 0 trat durchgehend nur bei 8% der Teilnehmer auf. Die weiteren Teilnehmer hatten mindestens eine Verschlechterung um 1 Grad. So das diese 92% zwischen Grad 1 und 2 auffällig waren. Bei 13,5% der Teilnehmer trat eine sprunghafte Verschlechterung auf Grad 2 auf. Der Grad 3-4 trat bei uns nicht auf. Die FOLFOX 6 Regime hat bei uns nur ein Patient bekommen, deswegen ist dies nicht aussagekräftig. Das beobachtete Ergebnis hier war eine Verschlechterung auf Grad 1 nach der zweiten Gabe, dieser blieb auch nach der dritten Gabe bestehen.

Die Prävalenz der OM von Grad 3-4, in der Studie von Langner et al., die Patienten mit akuter oder chronischer Leukämie einschließt, liegt bei 53%. Der Schweregrad 1-2 wurde nicht angegeben. Diese Übersicht zeigt das Gegenteil von unseren Ergebnissen. Der Grund für die hohe Rate von Grad 3-4 kann vermutlich die Kombination der Ganzkörperbestrahlung und anderer Grunderkrankung liegen. (Langner et al., 2008)

Neben der Chemotherapie mit 5-Fluorouracil wurden am häufigsten Oxaliplatin, Folsäure, Docetaxel, Cisplatin, Irinotecan und Antikörper wie Bevacizumab, Avelumab, Panitumumab angewandt. Die Auflistung der in dieser Studie vorgekommenen Chemothe rapie-Protokolle mit der Patientenanzahl, ist aus der Tabelle 21 zu entnehmen.

In der Literaturanalyse gab es keine Hinweise darauf, dass OM eine kumulative Wirkung mit zunehmenden Zyklen hat. Aber Lin et al. zeigte eine Zunahme des OM-Schweregrades im Verlauf der Behandlung. Mit jedem nachfolgenden Zyklus verschlechterte sich die orale Toxizität. Im ersten Zyklus entwickelten 33,87% der Patienten eine OM mit Grad 1-2, im zweiten Zyklus waren es 49,57% mit Grad 1-2 und 12,18% mit Grad 3-4. Im dritten Zyklus entwickelten 100% der Patienten OM, von denen 48,38% Grad 3-4 zeigten. (Lin et al., 2013)

In unserer Studie wiesen bei der zweiten Datenerhebung 22 Patienten Grad 0 auf, 13 Patienten Grad 1 und 6 Patienten Grad 2 auf. Bei der dritten Datenerhebung wiesen nur noch 8 Patienten Grad 0 auf, 23 Patienten Grad 1 und 9 Patienten Grad 2 auf. Hier war auffällig, dass von den 9 Probanden mit Grad 2, 6 in dem 2. Zyklus Grad 0 aufwiesen. Es war also eine sprunghafte Verschlechterung von Grad 0 auf 2 festzustellen. Bei der vierten Datenerhebung wiesen 14 Patienten Grad 0 auf, 22 Patienten Grad 1 und 5 Patienten Grad 2 auf.

Bei unserem Patientenkollektiv bleibt fraglich, warum die Schweregrade der OM niedrig sind. Die Erklärung dafür könnte sein, dass nicht nur die Therapieregime und verwendete Medikamente ihren Einfluss auf die OM nehmen, sondern auch verschiedene Risikofaktoren, die die Patienten mit sich bringen.

Die chemotherapie-induzierte Neutropenie wird laut D'Hondt et al. als begünstigender Faktor bei der Entwicklung von OM in Betracht gezogen. (D'Hondt et al., 2006) Wir fanden bei unseren Patienten keine Infektionen, die auf eine orale Mucositis zurückzuführen waren. Es wurden auch keine schweren Neutropenie-Verläufe dokumentiert, was die Erklärung für milde Verläufe erklären könnte. Zudem erfolgte bis zum Abschluss der Studie keine genetische Testung auf einen DPD-Mangel. Aber auch unter Berücksichtigung dieses methodischen Mangels, wäre von der Häufigkeit des Auftretens eines DPD-Mangels bei unselektierten Patienten keine große Änderung der Mucoisitishäufung zu erwarten gewesen.

Zu den diskutierten Risikofaktoren für die Entstehung einer OM gehören nicht nur die Grunderkrankung und angewendete Therapieregime, sondern auch patientenassoziierte Risikofaktoren wie das Alter. Das Durchschnittsalter von unserem Patientenkollektiv beträgt 65 Jahre und somit unterliegen diese einem erhöhten Risiko. In der Studie von D'Hondt et al. gilt man ab dem Alter von über 50 Jahren als Risikopatient. (D'Hondt et al., 2006) (Nomura et al., 2013)

Viele Medikamentengruppen sind bekannt dafür, dass diese Mundtrockenheit hervorrufen oder begünstigen. Bluthochdruck und Herzmedikamente, Psychopharmaka, Benzodiazepine, Opiate, Anticholinergika, einige Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, sowie bestimmte Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer führen bei den Patienten häufig zur Mundtrockenheit. (Hakeem, Bernabé & Sabbah, 2019) (Kamdem et al., 2017) Wir fanden in unserer Beobachtung Medikamente die eine Xerostomie unabhängig von

der Chemotherapie auslösen können in 26 von 41 der Fälle. Also nicht nur die Chemotherapie alleine, sondern auch die Begleitmedikation muss bei dieser Nebenwirkung beachtet werden. In unserer Studie konnten aber keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit Xerostomie auslösenden Medikamenten und der Gruppe ohne diesen Medikamenten belegt werden. [siehe Tabellen 18, 19, 20]. Aus den Patiententagebüchern konnte man bei 5 Patienten von 9 die Mundtrockenheit als oft aufgetretene Nebenwirkung entnehmen. Bei den regelmäßigen Untersuchungen berichteten auch die Patienten von diesen Beschwerden.

Eine Erklärung für niedrige Schweregrade der OM konnten wir mit den erhobenen Daten nicht finden. Es bleibt spekulativ ob persönliche Faktoren wie psychische Verfassung, Immunsystem, Mundhygiene-Maßnahmen, genetische Prädisposition eine Rolle spielen können und damit einen Einfluss auf die Entwicklung der OM nehmen können. Auch die Anwendung der hauseigenen Mundspülösungen könnte präventive Wirkung gezeigt haben. Systematische Reviews und auch Meta-Analysen von Lokaltherapeutika und Antibiotika konnten aber bisher keine klaren Daten dazu liefern. (Karthaus, Rosenthal & Ganser, 1999) Da alle Studienteilnehmer diese angewendet haben, wäre hier ein Vergleich mit einer Gruppe ohne diese Mundspülösung im nächsten Schritt zu betrachten.

Laut Nishimura et al. und Cinausero et al. besteht bei Patienten mit erneuten Chemotherapiegaben, die schon früher unter OM gelitten haben, erhöhtes Risiko für erneute Entwicklung der Mucositis. (Nishimura et al., 2012) (Cinausero et al., 2017) Dies konnten wir in unserer Studie nicht bestätigen, weil diese Patientengruppe von der Aufnahme ausgeschlossen war.

Die Lebensqualität kann schon bei milden Verläufen von OM herabgesetzt werden, dies zeigt die Studie von Elting et al. (Elting et al., 2008) In unserer Studiengruppe, die nur leichte Schweregrade aufwies, die mit systemischen Schmerzmitteln und lokalen Mundspülösungen behandelt wurde, war eine Verminderung der Lebensqualität nicht auszuschließen. Allerdings waren die Daten aus den Patiententagebüchern wegen geringer Mitarbeit nicht auswertbar. Persönlich erhobene Daten in Gesprächen mit den Patienten, haben keinen Hinweis auf eine massive Verschlechterung der Lebensqualität ergeben. Für die Zukunft wäre die Erhebung der Lebensqualität der Patienten von medizinischen Personal wünschenswert. Mit einem einheitlichen Befundungsbogen könnte der Verlauf der oralen Mucositis besser erfasst werden.

Die im Rahmen des Projektes ausgegebenen Patiententagebücher wurden vielfach nicht wie vorgesehen ausgefüllt und abgegeben. Das Problem der geringen Rücklaufquote von Fragebögen wird auch in großen randomisierten Studien selbst bei der Zulassung neuer Medikamente beobachtet, z.B. bei der TALLISUR und TAGS-Studien mit Trifluridin / Tirparasacil [<70%]. (Karthaus et al., 2021) Vom Zyklus zu Zyklus wird eine Abnahme der Mitarbeit der Patienten beobachtet. (Tabernero et al., 2020) Im Rahmen dieses Projekts haben nur 9 Patienten von 41 das Ausfüllen wahrgenommen, was deutlich unter unserer Erwartung lag. Die Notizen der Patienten waren nicht zufriedenstellend,

es erfolgten keine genauen Zeitangaben mit Anfang und Beginn der Beschwerden. Lediglich die Aufzählung der Nebenwirkungen mit dem Grad waren den Notizen zu entnehmen. Die zurückgehaltenen Tagebücher konnten aufgrund der eingeschränkten Mitarbeit der Patienten nicht systematisch ausgewertet werden. Eine Erklärung dafür ist die Bewertung der vorgelegten Beobachtungsstudie durch die Patienten, die im Unterschied zu Zulassungsstudien neuer Medikamente [z.B. TALLISUR und TAGS-Studien] als nachrangig bewertet wird. Eine Digitalisierung der Datenaufnahme [elektronische Patiententagebücher mit Memory Funktion], könnte in der Zukunft zu einer Verbesserung bei der Datensammlung von Patiententagebüchern führen.

Anhand von regelmäßiger Patientenbefragung konnten weitere Symptome im Zusammenhang mit der OM detektiert werden. Es wurden Schmerzen, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit, Schluckstörungen, Geschmacksveränderung und Sprachschwierigkeiten beschrieben. Allerdings fehlen uns aufgrund der geringen Selbstdokumentation der Patienten genauere Daten zu diesen Beschwerden wie z.B. die gesamte Dauer, Einflüsse zur Schmerzlinderung, etc.

Die Mitarbeit der Patienten während dieser schweren Zeit der Chemotherapie war aufgrund des Wohlbefindens teilweise eingeschränkt. Zu erwähnen ist an dieser Stelle das die aufwendige zahnärztliche Erhebung der Daten im Patientenzimmer und nicht in einer Zahnarztpraxis unter optimalen Bedingungen stattfand. Ziel war es, die Teilnahme des Patienten so einfach wie möglich zu gestalten, da die Patienten während der Chemo-therapie-Behandlung teilweise wenig Bereitschaft für zusätzliche Arztbesuche zeigten.

Dies ergab Herausforderungen bzgl. der optimalen Positionierung der Patienten zur Untersuchung, der Ausleuchtung der Mundhöhle, etc. Die Aufnahme der erhobenen Daten erfolgte ohne Assistenz. Bei weiteren Studien wäre eine Assistenz empfehlenswert, um auch den Zeitaufwand für die Begutachtung der Patienten zu reduzieren.

Die Beobachtungsstudie zeigte, dass lediglich 44% der Teilnehmer eine zahnärztliche Vorsorgeuntersuchung vor der Ctx-Therapie in Anspruch genommen haben. Somit stellt sich die Frage, warum der Rest nicht daran interessiert war. Ob es die Angst vor der Detektion eines pathologischen Befundes und dessen Konsequenzen ist, die Problematik der Untersuchung oder die Sorge um eine schmerzhafte Untersuchung, bleibt in dieser wissenschaftlichen Beobachtungsstudie offen. Es können persönliche Ängste, Sorgen oder belastende Erlebnisse als Gründe für die Ablehnung einer solchen Untersuchung sein.

Eine gute Mundhygiene kann die Schwere der Mundschleimhautentzündung verringern und erhöht das Risiko einer Bakterämie auch bei neutropenischen Patienten nicht. (Borowski et al., 1994)

Auf eine sorgfältige Mundhygiene ist während der ganzen Therapie Acht zu nehmen. Epstein et al. zeigen, dass eine intensive Mundhygiene das Risiko einer oralen Mucositis um 70% reduziert, die Zeit bis zum Auftreten einer Mucositis verzögert und die Dauer einer mittelschweren / schweren Mucositis verkürzt. (Epstein & Schubert, 2003)

In unserer Arbeit wurden 10 Patienten mit Teilprothesen oder Vollprothesen versorgt. Laut McGuire et al. können Entzündungen und Verletzungen im Mundbereich durch guten Sitz der Prothesen und deren Sauberkeit reduziert werden. (McGuire et al., 2013)

Es fehlen klinische Studien zur Behandlung von OM, was die wesentliche Notwendigkeit prospektiver Studien in diesem Bereich unterstreicht. (Chaudhry et al., 2016)

Es konnten Unterschiede im Präventivverhalten und Mundgesundheitsverhalten zwischen den Patienten ermittelt werden. Regelmäßige Prophylaxe-Termine beim Zahnarzt sind heutzutage ein kaum mehr wegzudenkender Bestandteil der modernen Medizin. Von dem gesamten Studienkollektiv, gehörte nur für 18 der befragten Patienten [44%] der regelmäßige Zahnarztbesuch 1-2x /Jahr zu einer Routine. Ein Patient [2%] besuchte seinen Zahnarzt alle 2 Jahre. Die übrig gebliebenen 54% der befragten Patienten nahmen die zahnärztliche Vorsorge nicht in Anspruch bzw. machten keine Angaben. Aus den Ergebnissen kann man schlussfolgern, dass motivierende Maßnahmen erforderlich wären. In dem klinischen Alltag bleibt den Onkologen und dem onkologischen Pflegepersonal oft nur wenig Zeit für solche umfassende Gespräche in Bezug auf die Bedeutung einer Prophylaxe der Mucositis. Bei Beginn einer Chemotherapie könnten u.a. aufklärende Broschüren zur Mucositis oder Zahnarztbesuche auf den Stationen eine Hilfe für die Patienten sein. Der Zahnarzt kann vor und während der Chemotherapie durch Aufklärung unterstützend wirken. Er kann auch eine wichtige Rolle in der Früherkennung von Tumoren haben. Ausführliche Anamnese und Untersuchung in der Zahnarztpraxis können Erkenntnisse über eine mögliche onkologische Vorerkrankung oder Begleiterkrankung liefern.

Splieth et al. zeigten, dass ein geringer Bildungsstand mit einer höheren Kariesprävalenz korreliert. (Splieth et al., 2005) Allerdings ist das Bildungsniveau nicht als alleiniger Indikator für das Gesundheitsverhalten und Krankheitsprävalenzen zu sehen. Das Bildungsniveau der Patienten wurde in der Beobachtungsstudie mit erfasst, bei den mit Karies befallenen Gruppe war aber keine Bildungsgruppe signifikant höher vertreten, sodass nur der Vergleich zur Mundhygiene hier ausgearbeitet ist.

Die geringe Fallzahl dieser Studie ist im Sinne einer Machbarkeitsstudie vertretbar. Die Durchführung von statistischen Berechnungen, wie Standardabweichung und Varianz sind weniger aussagekräftig. Deswegen haben wir diese auf ein Minimum begrenzt.

Weiterführende Beobachtungsstudien mit größerer Patientenanzahl erscheinen grundsätzlich sinnvoll zu sein. Allerdings sind schwere Verläufe der Mucositis [Grad 3 und 4] unter den von uns verabreichten 5-FU-haltigen Therapieschemata selten zu erwarten. Eine Vergleichsgruppe, die keine oralen Regenerativa während der Chemotherapie anwendet, wäre auch sinnvoll.

## 6 Zusammenfassung

Die orale Mucositis ist eine häufige und belastende Nebenwirkung einer Chemotherapie bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren unter 5-Fluorouracil Gabe. Die Rolle von 5-FU als Auslöser einer oralen Mucositis wurde bereits in einer Vielzahl von Studien mit unterschiedlich großen Patientenzahlen und verschiedenen Therapieregimen untersucht. In den letzten Jahrzehnten wurden neue Erkenntnisse über die Pathogenese und Pathophysiologie der oralen Mucositis gewonnen, trotzdem bleiben unzählige Fragen offen.

In der Arbeit wurde an einem kleinen Patientenkollektiv von 41 Probanden mit kolorektalem Karzinom, durch longitudinale zahnärztliche Untersuchungen der Mundhöhle versucht, die Auswirkung der Mundhygiene auf die Entwicklung einer Mucositis unter 5-FU darzustellen. Die Studienlage aus der Literaturanalyse ist sehr breitgefächert, wodurch ein detaillierter Vergleich mit unseren Ergebnissen nur eingeschränkt möglich ist.

In unserer Beobachtungsstudie lag die Inzidenz der oralen Mucositis mit dem Schweregrad 1-2 bei 93%. Schwerwiegende Mucositisraten Grad 3 und 4 wurden nicht beobachtet. Eine Erklärung für die niedrigen Schweregrade der oralen Mucositis konnten mit den erhobenen Daten nicht gefunden werden. Dieser Arbeit fehlen engmaschigere Untersuchungen der Mundschleimhaut, um einen Zusammenhang für die leichteren Verlaufsformen aufzuzeigen. Infektionen, die mit einer oralen Mucositis korrelieren können, wurden in unserer Studie nicht beobachtet.

Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der oralen Mucositis und den eingesetzten Mundhygienemaßnahmen dokumentieren, da keine schweren Verläufe zu detektieren waren. Es bleibt spekulativ ob die Inzidenz der Mucositis unter anderem auch von persönlichen, individuellen Faktoren der Patienten abhängen. Eine gesunde Mundhöhle kann zu einer Erhöhung der Lebensqualität und zum Wohlbefinden von Krebspatienten beitragen. Eine gute Prophylaxe und sorgfältig durchgeführte Mundhygiene erscheinen wichtig bei der Reduzierung der Mundschleimhautläsionen.

Durch diese prospektive Beobachtungsstudie bestätigen wir, was in der Literatur häufig beobachtet wurde, dass ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von oraler Mucositis mit hochdosierter 5-FU Gabe assoziiert ist. Bei der Anwendung der 5-FU-Protokolle muss daher auf die Vorbeugung dieses Zustands geachtet werden. Bei unseren Patienten wurden vorbeugende Maßnahmen mit Salol Tropfen, Tantum Verde Mundspülung und Octenidol durchgeführt.

Neue, gut strukturierte Beobachtungsstudien sind erforderlich, um nachfolgend eine Standardbehandlung für die Prophylaxe aber auch für die Behandlung von oraler Mucositis zu definieren. Das Ziel ist die Verhinderung von schweren Schleimhautschäden, die zu Infektionen und Schmerzen in der Mundhöhle führen können. Somit wird auch das Auftreten von Mucositis bedingten Ernährungsstörungen und einer tumorbedingten Kachexie unter der Chemotherapie verhindert.

Aus dieser Arbeit können folgende Schlüsse gezogen werden:

- Auftreten von Mucositis Grad 1-2, jedoch nicht Grad 3-4.
- Es konnte bestätigt werden, dass es eine Assoziation zwischen 5-FU-Gabe und Mundschleimhautläsionen gibt.
- Die Lebensqualität der Patienten kann durch die orale Mucositis negativ beeinflusst werden.
- Multifaktorielle Entstehung der Mucositis (Alter, Geschlecht, Tumorart...).
- Auftreten von Mundtrockenheit als die häufigste Nebenwirkung.
- Möglicher Zusammenhang zwischen korrekter Mundhygiene und protektivem Effekt vor Läsionen der Mundhöhle.
- Verbesserungsbedürftige Zusammenarbeit zwischen Patienten und Studienverantwortlichen.
- Keine Korrelation zwischen Karies und Auftreten von oraler Mucositis.
- Mögliche protektive Wirkung aufgrund der Verwendung von hauseigenen Mundspülungen.

## 7 Literaturverzeichnis

- Aapro, M., Gralla, R. J., Herrstedt, J., . . . et al. (März 2016). MASCC/ESMO ANTIEMESE LEITLINIE 2016. *2016 Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. Von [https://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc\\_antiemetic\\_guidelines\\_2016\\_german\\_v1.2.pdf](https://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_2016_german_v1.2.pdf) abgerufen
- Aapro, M., Molassiotis , A., Dicato , M., . . . et al. (2012). The Effect of Guideline-Consistent Antiemetic Therapy on Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV): The Pan European Emesis Registry (PEER). *Ann Oncol*, 23(8):1986-92,2012. doi:10.1093/annonc/mds021
- Al-Ansari, S., Zecha, J. A., Barasch, A., . . . et al. (2015). Oral Mucositis Induced By Anticancer Therapies. *Curr Oral Health Rep*, 2015;2(4):202-211. doi:10.1007/s40496-015-0069-4
- Al-Batran, S. E., Hofheinz, R. D., Pauligk, C., . . . et al. (Dec 2016). Histopathological Regression After Neoadjuvant Docetaxel, Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin Versus Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil or Capecitabine in Patients With Resectable Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma. *Lancet Oncol*. 2016 Dec;17(12):1697-1708. doi:10.1016/s1470-2045(16)30531-9
- Al-Batran, S. E., Homann, N., Pauligk, C., . . . et al. (May 2019). Perioperative Chemotherapy With Fluorouracil Plus Leucovorin, Oxaliplatin, and Docetaxel Versus Fluorouracil or Capecitabine Plus Cisplatin and Epirubicin for Locally Advanced, Resectable Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (FLOT4). *Lancet*. 2019 May 11;393(10184):1948-1957. doi:10.1016/s0140-6736(18)32557-1
- Al-Dasooqi, N., Sonis, S. T., Bowen, J. M., . . . et al. (Jul 2013). Emerging Evidence on the Pathobiology of Mucositis. *Support Care Cancer*, 2013 Jul;21(7):2075-83. doi:10.1007/s00520-013-1810-y
- Alterio, D., Jereczek-Fossa, B. A., Fiore, M. R., . . . et al. (Mar-Apr 2007). Cancer Treatment-Induced Oral Mucositis. *Anticancer Res*, Mar-Apr 2007;27(2):1105-25.
- Amado, R. G., Wolf, M., Peeters, M., . . . et al. (1. Apr 2008). Wild-type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*, 26(10):1626-34. doi:10.1200/jco.2007.14.7116
- An, Q., Robins, P., Lindahl, T. & Barnes, D. E. (1. Feb 2007). 5-Fluorouracil Incorporated Into DNA Is Excised by the Smug1 DNA Glycosylase to Reduce Drug Cytotoxicity. *Cancer Res*, 67(3):940-5. doi:10.1158/0008-5472.can-06-2960

- Andre, T., Boni, C., Mounedji-Boudiaf, L., . . . et al. (3. Jun 2004). Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *N Engl J Med*, 350(23):2343-51. doi:10.1056/nejmoa032709
- Andre, T., Colin, P., Louvet, C., . . . et al. (1. Aug 2003). Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(15):2896-2903. doi:10.1200/JCO.2003.10.065
- Andreyev, H. J., Norman, A. R., Cunningham, D., . . . et al. (1. Sep 2001). Kirsten Ras Mutations in Patients With Colorectal Cancer: The 'RASCAL II' Study. *Br J Cancer*, 2001 Sep 1;85(5):692-6. doi:10.1054/bjoc.2001.1964
- Angarone, M. (2011). Epidemiology and prevention of viral infections in patients with hematologic malignancies. *Infect Disord Drug Targets*. 2011;11(1):27-33. doi:10.2174/187152611794407773
- Arbabi-kalati, F., Arbabi-kalati, F., Deghatipour, M. & Moghadam, A. A. (Jul 2012). Evaluation of the Efficacy of Zinc Sulfate in the Prevention of Chemotherapy-Induced Mucositis: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Arch Iran Med*, 2012 Jul;15(7):413-7.
- Baldacci, L. & Extermann, M. (2000). Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach. *Oncologist*, 2000;5(3):224-37. doi:10.1634/theoncologist.5-3-224
- Bano, N., Najam, R., Qazi, F. & Mateen, A. (2014). Gastrointestinal adverse effects in advanced colorectal carcinoma patients treated with different schedules of FOLFOX. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(19):8089–8093. doi:10.7314/apjcp.2014.15.19.8089
- Barasch, A. & Peterson, D. E. (Feb 2003). Risk Factors for Ulcerative Oral Mucositis in Cancer Patients: Unanswered Questions. *Oral Oncol*, 2003 Feb;39(2):91-100. doi:10.1016/s1368-8375(02)00033-7
- Bartelink, H., Van den Bogaert, W., Horiot , J. C., . . . et al. (Mar 2002). Concomitant Cisplatin and Radiotherapy in a Conventional and Modified Fractionation Schedule in Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Randomised Phase II EORTC Trial. *Eur J Cancer*, 2002 Mar;38(5):667-73. doi:10.1016/s0959-8049(01)00425-7
- Bedikian, A. Y., Chen, T. T., Malahy, M. A., . . . et al. (Mar 1984). Prognostic Factors Influencing Survival of Patients With Advanced Colorectal Cancer: Hepatic-Artery Infusion Versus Systemic Intravenous Chemotherapy for Liver Metastases. *J Clin Oncol*, 1984 Mar;2(3):174-80. doi:10.1200/jco.1984.2.3.174

- Bellm, L. A., Epstein, J. B., Rose-Ped, A., . . . et al. (Jan 2000). Patient Reports of Complications of Bone Marrow Transplantation. *Support Care Cancer, 2000 Jan;8(1):33-39.* doi:10.1007/s005209900095
- Benvenuti, S., Sartore-Bianchi, A., di Nicolantonio, F., . . . et al. (15. Mar 2007). Oncogenic Activation of the RAS/RAF Signaling Pathway Impairs the Response of Metastatic Colorectal Cancers to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Antibody Therapies. *Cancer Res, 2007 Mar 15;67(6):2643-8.* doi:10.1158/0008-5472.can-06-4158
- Berger, D., Rakhamimova, A., Pollack, A. & Loewy, Z. (Aug 2018). Oral Biofilms: Development, Control, and Analysis. *High Throughput, 2018 Aug;31, 7(3):24.* doi:10.3390/ht7030024
- Berger, K., Schopohl, D., Bollig, A., . . . et al. (2018). Burden of Oral Mucositis: A Systematic Review and Implications for Future Research. *Oncol Res Treat, 2018;41(6):399-405.* doi:10.1159/000487085
- Birkner, B. R. (2003). Evidence-based Prevention of Colorectal Carcinoma. *Dtsch Med Wochenschr, 128(49):2598-603,* 2003 Dec 5. doi:10.1055/s-2003-45207
- Blijlevens, N., Schwenkglenks, M., Bacon, P., . . . et al. (20. Mar 2008). Prospective Oral Mucositis Audit: Oral Mucositis in Patients Receiving High-Dose Melphalan or BEAM Conditioning chemotherapy-European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *J Clin Oncol, 2008 Mar;26(9):1519-25.* doi:10.1200/jco.2007.13.6028
- Bochud, P. Y., Eggiman, P., Calandra , T., . . . et al. (Jan 1994). Bacteremia Due to Viridans Streptococcus in Neutropenic Patients With Cancer: Clinical Spectrum and Risk Factors. *Clin Infect Dis, 1994 Jan;18(1):25-31.* doi:10.1093/clinids/18.1.25
- Bodey, G. P., Buckley, M., Sathe, Y. S. & Freireich, E. J. (1966). Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med. 1966;64(2):328-340.* doi:10.7326/0003-4819-64-2-328. doi:10.7326/0003-4819-64-2-328
- Boers-Doets, C. B., Raber-Durlacher, J. E., Treister, N. S., . . . et al. (Dec 2013). Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor-Associated Stomatitis. *Futre Oncol, 2013 Dec;9(12):1883-92.* doi:10.2217/fon.13.141
- Bokemeyer, C., Bondarenko, I., Hartmann, J. T., . . . et al. (Jul 2011). Efficacy According to Biomarker Status of Cetuximab Plus FOLFOX-4 as First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: The OPUS Study. *Ann Oncol, 2011 Jul;22(7):1535-46.* doi:10.1093/annonc/mdq632

- Bokemeyer, C., Köhne, C. H., Ciardiello, F., . . . et al. (Jul 2015). FOLFOX4 Plus Cetuximab Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *Eur J Cancer*, 2015 Jul;51(10):1243-52. doi:10.1016/j.ejca.2015.04.007
- Bollig, A. (2016). *Die Krankheitslast der oralen Mukositis. Diss.* Von <https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bvb:19-193897> abgerufen
- Borowski, B., Benhamou, E., Pico , J. L., . . . et al. (1994). Prevention of Oral Mucositis in Patients Treated With High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation: A Randomised Controlled Trial Comparing Two Protocols of Dental Care. *Eur J Cancer B Oral Oncol*, 1994;30B(2):93-7. doi:10.1016/0964-1955(94)90059-0
- Brown, C. G. & Wingard, J. (Feb 2004). Clinical Consequences of Oral Mucositis. *Semin Oncol Nurs*, 2004 Feb;20(1):16-21. doi:10.1053/j.soncn.2003.10.004
- Bujko, K., Wyrwicz, L., Rutkowski, A., . . . et al. (May 2016). Long-course Oxaliplatin-Based Preoperative Chemoradiation Versus 5 × 5 Gy and Consolidation Chemotherapy for cT4 or Fixed cT3 Rectal Cancer: Results of a Randomized Phase III Study. *Ann Oncol*, 2016 May;27(5):834-42. doi:10.1093/annonc/mdw062
- Cascinu, S., Fedeli, A., Fedeli, S. L. & Catalano, G. (Jul 1994). Oral Cooling (Cryotherapy), an Effective Treatment for the Prevention of 5-fluorouracil-induced Stomatitis. *Eur J Cancer B Oral Oncol*, 1994 Jul;30B(4):234-6. doi:10.1016/0964-1955(94)90003-5
- Centelles, J. J. (2012). General Aspects of Colorectal Cancer. *ISRN Oncol*, 2012:139268. doi:10.5402/2012/139268
- Cerchietti, L. C., Navigante, A. H., Bonomi, M. R., . . . et al. (Nov 2002). Effect of Topical Morphine for Mucositis-Associated Pain Following Concomitant Chemoradiotherapy for Head and Neck Carcinoma. *Cancer*, 2002 Nov 15;95(10):2230-6. doi:10.1002/cncr.10938
- Chansky, K., Benedetti, J. & Macdonald, J. S. (2005). Differences in toxicity between men and women treated with 5-fluorouracil therapy for colorectal carcinoma. *Cancer*, 2005 Mar 15;103(6), 1165-1171. doi:10.1002/cncr.20878
- Chaudhry, H. M., Bruce, A. J., Wolf, R. C., . . . et al. (2016). The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016 Apr;22(4):605-616. doi:10.1016/j.bbmt.2015.09.014
- Chaveli-López, B. & Bagán-Sebastián, J. V. (1. Apr 2016). Treatment of Oral Mucositis Due to Chemotherapy. *J Clin Exp Dent*, 2016 Apr 1;8(2):e201-9. doi:10.4317/jced.52917

- Cinausero, M., Aprile, G., Ermacora, P., . . . et al. (8. Jun 2017). New Frontiers in the Pathobiology and Treatment of Cancer Regimen-Related Mucosal Injury. *Front Pharmacol*, 2017 Jun 8;8:354. doi:10.3389/fphar.2017.00354
- Conroy, T., Hammel, P., Hebbar, M., . . . et al. (20. Dec 2018). FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*, 2018 Dec 20;379(25):2395-2406. doi:10.1056/nejmoa1809775
- Cremolini, C., Antoniotti, C., Lonardi, S., . . . et al. (1. Apr 2018). Activity and Safety of Cetuximab Plus Modified FOLFOXIRI Followed by Maintenance With Cetuximab or Bevacizumab for RAS and BRAF Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2018 Apr 1;4(4):529-539. doi:10.1001/jamaoncol.2017.5314
- Cunningham, D., Allum, W. H., Stenning, , S. P., . . . et al. (6. Jul 2006). Perioperative Chemotherapy Versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med*, 2006 Jul 6;355(1):11-20. doi:10.1056/nejmoa055531
- Cunningham, D., Humblet, Y., Siena, S., . . . et al. (22. Jul 2004). Cetuximab Monotherapy and Cetuximab Plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*, 2004 Jul 22;351(4):337-45. doi:10.1056/nejmoa033025
- Curra, M., Soares Junior, L. A., Martins, M. D., . . . et al. (2018). Chemotherapy Protocols and Incidence of Oral Mucositis. An Integrative Review. *Einstein (Sao Paulo)*, 2018;16(1):eRW4007. doi:10.1590/s1679-45082018rw4007
- D'Hondt, L., Lonchay, C., André, M. & Canon, J. L. (Jun 2006). Oral Mucositis Induced by Anticancer Treatments: Physiopathology and Treatments. *The Clin Risk Manag*, 2006 Jun;2(2):159-68. doi:10.2147/tcrm.2006.2.2.159
- Da Cruz Campos, M. I., Campos, C. N., Aarestrup, F. M. & Aarestrup, B. J. (May 2014). Oral Mucositis in Cancer Treatment: Natural History, Prevention and Treatment. *Mol Clin Oncol*, 2014 May;2(3):337-340. doi:10.3892/mco.2014.253
- Dasari, S. & Tchonwou, P. B. (5. Oct 2014). Cisplatin in Cancer Therapy: Molecular Mechanisms of Action. *Eur J Pharmacol* 2014 Oct 5;740:364-78. doi:10.1016/j.ejphar.2014.07.025
- de Gramont, A., Tournigand, C., Louvet, C., . . . et al. (May 2005). First-line Therapy for Advanced Colorectal Cancer. *Curr Oncol Rep*, 2005 May;7(3):167-72. doi:10.1007/s11912-005-0069-y
- de Roock, W., Piessevaux, H., de Schutter, J., . . . et al. (Mar 2008). KRAS Wild-Type State Predicts Survival and Is Associated to Early Radiological Response in Metastatic Colorectal Cancer Treated With Cetuximab. *Ann Oncol*, 2008 Mar;19(3):508-15. doi:10.1093/annonc/mdm496

- Degro. (Feb 2015). Leitlinien in der Radioonkologie: Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. *Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie Version 1.2*. Von <https://www.degro.org/wp-content/uploads/2018/04/201505LLSupportivtherapie.pdf> abgerufen
- Deng, J., Jackson, L., Epstein, J. B., . . . et al. (Sep 2015). Dental Demineralization and Caries in Patients With Head and Neck Cancer. *Oral Oncol*, 2015 Sep;51(9):824-31. doi:10.1016/j.oraloncology.2015.06.009
- Di Gennaro, E., Bruzzese, F., Pepe, S., . . . et al. (May 2009). Modulation of Thymidilate Synthase and p53 Expression by HDAC Inhibitor Vorinostat Resulted in Synergistic Antitumor Effect in Combination With 5FU or Raltitrexed. *Cancer Biol Ther*, 2009 May;8(9):782-91. doi:10.4161/cbt.8.9.8118
- Dodd, M. J., Miaskowski, C., Shiba, G. H., . . . et al. (1999). Risk Factors for Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: Dental Appliances, Oral Hygiene, Previous Oral Lesions, and History of Smoking. *Cancer Invest*, 1999;17(4):278-84. doi:10.3109/07357909909040598
- Donnelly, J. P., Bellm , L. A., Epstein , J. B., . . . et al. (Sep 2003). Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(7):405-412. doi:10.1016/s1473-3099(03)00668-6
- Douillard, J. Y., Oliner, K. S., Siena, S., . . . et al. (12. Sep 2013). Panitumumab- FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *N Engl J Med*, 2013 Sep 12;369(11):1023-34. doi:10.1056/nejmoa1305275
- Douillard, J. Y., Siena, S., Cassidy, J., . . . et al. (1. Nov 2010). Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone as First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 1;28(31):4697-705. (2.-7. J Clin Oncol, Hrsg.) doi:10.1200/JCO.2009.27.4860
- Douillard, J. Y., Siena, S., Cassidy, J., . . . et al. (Jul 2014). Final Results From PRIME: Randomized Phase III Study of Panitumumab With FOLFOX4 for First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Oncol*, 2014 Jul;25(7):1346-55. doi:10.1093/annonc/mdu141
- Ellepola, A. N. & Samaranayake, L. P. (2000). Oral Candidal Infections and Antimycotics. *Crit Rev Biol Med*, 2000;11(2):172-98. doi:10.1177/10454411000110020301
- Elting, L. S., Cooksley, C., Chambers, M., . . . et al. (1. Oct 2003). The Burdens of Cancer Therapy. Clinical and Economic Outcomes of Chemotherapy-Induced Mucositis. *Cancer*, 2003 Oct 1;98(7):1531-9. doi:10.1002/cncr.11671

- Elting, L. S., Keefe , D. M., Sonis , S. T., . . . et al. (Nov 2008). Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. *Cancer*. 2008 Nov 15;113(10):2704-13. doi:10.1002/cncr.23898
- Epstein, J. B. & Chow, A. W. (Dec 1999). Oral complications associated with immunosuppression and cancer therapies. *Infect Dis Clin North Am* 1999 Dec;13(4):901-23. doi:10.1016/s0891-5520(05)70115-x
- Epstein, J. B. & Schubert, M. M. (Sep 1999). Oral Mucositis in Myelosuppressive Cancer Therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1999 Sep;88(3):273-6. doi:10.1016/s1079-2104(99)70026-0
- Epstein, J. B. & Schubert, M. M. (Dec 2003). Oropharyngeal Mucositis in Cancer Therapy. Review of Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Oncology (Williston Park)*, 2003 Dec;17(12):1767-79.
- Epstein, J. B. & Schubert, M. M. (Feb 2004). Managing Pain in Mucositis. *Semin Oncol Nurs*, 2004 Feb;20(1):30-7. doi:10.1053/j.soncn.2003.10.006
- Epstein, J. B. & Stewart, K. H. (Jul 1993). Radiation Therapy and Pain in Patients with Head and Neck Cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol*, 1993 Jul;29B(3):191-9. doi:10.1016/0964-1955(93)90022-7
- Epstein, J. B. (1988). The painful mouth. Mucositis, gingivitis, and stomatitis. *Infect Dis Clin North Am*. 1988;2(1):183-202.
- Epstein, J. B., Emerton, S., Kolbinson, D. A., . . . et al. (1999). Quality of Life and Oral Function Following Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Head Neck* 1999 Jan;21(1):1-11. doi:10.1002/(SICI)1097-0347(199901)21:1<1::AID-HED1>3.0.CO;2-4
- Epstein, J. B., Ransier, A., Sherlock, C. H., . . . et al. (May 1996). Acyclovir Prophylaxis of Oral Herpes Virus During Bone Marrow Transplantation. *Eur J Cancer B Oral Oncol*, 1996 May;32B(3):158-62. doi:10.1016/0964-1955(95)00091-7
- Epstein, J. B., Robertson, M., Emerton, S., . . . et al. (May 2001). Quality of Life and Oral Function in Patients Treated With Radiation Therapy for Head and Neck Cancer. *Head Neck*, 2001 May;23(5):389-98. doi:10.1002/hed.1049
- Epstein, J. B., Tsang, A. H., Warkentin, D. & Ship, J. A. (Jul 2002). The Role of Salivary Function in Modulating Chemotherapy-Induced Oropharyngeal Mucositis: A Review of the Literature. *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2002 Jul;94(1):39-44. doi:<https://doi.org/10.1067/moe.2002.126018>
- Ferrara, N. (Aug 2004). Vascular Endothelial Growth Factor: Basic Science and Clinical Progress. *Endocr Rev*, 2004 Aug;25(4):581-611. doi:10.1210/er.2003-0027

- Folprecht, G., Lutz, M. P., Schöffski , P., . . . et al. (Mar 2006). Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic Acid Is a Safe Combination for the First-Line Treatment of Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Expressing Metastatic Colorectal Carcinoma. *Ann Oncol*, 2006 Mar;17(3):450-6. doi:10.1093/annonc/mdj084
- Francini, G., Petrioli, R., Lorenzini, L., . . . et al. (Apr 1994). Folinic Acid and 5-fluorouracil as Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer. *Gastroenterology*, 1994 Apr;106(4):899-906. doi:10.1016/0016-5085(94)90748-x
- Georgiou, M., Patapatiou, G., Domoxoudis, S., . . . et al. (Jul 2012). Oral Mucositis: Understanding the Pathology and Management. *Hippokratia*, 2012 Jul;16(3):215-6.
- Gérard, J. P. (Dec 1998). Chemoradiotherapy in Treatment of Cancer of the Anal Canal. *Cancer Radiother*. 1998 Dec;2(6):708-12. doi:10.1016/s1278-3218(99)80012-2
- German Guideline Program in Oncology Office. (Januar 2019). Evidenced-based Guideline for Colorectal Cancer Version 2.1. *German Guideline Program in Oncology*. (A.-R. N. 021/007O, Hrsg.)
- Ghannoum, M. A., Jurevic, R. J., Mukherjee, P. K., . . . et al. (8. Jan 2010). Characterization of the Oral Fungal Microbiome (Mycobiome) in Healthy Individuals. *PLoS Pathog*, 2010 Jan 8;6(1):e1000713. doi:10.1371/journal.ppat.1000713
- Giantonio, B. J., Catalano, P. J., Meropol, N. J., . . . et al. (20. Apr 2007). Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 20;25(12):1539-44. doi:10.1200/jco.2006.09.6305
- Guion-Dusserre, J. F., Bertat, A., Ghiringhelli, F., . . . et al. (14. Nov 2016). Folfirinox in Elderly Patients With Pancreatic or Colorectal Cancer-Tolerance and Efficacy. *World J Gastroenterol*, 2016 Nov 14;22(42):9378-9386. doi:10.3748/wjg.v22.i42.9378
- Hackl, C., Neumann, P., Gerken, M., . . . et al. (04. Nov 2014). Treatment of Colorectal Liver Metastases in Germany: A Ten-Year Population-Based Analysis of 5772 Cases of Primary Colorectal Adenocarcinoma. *BMC Cancer*, 2014 Nov 4;14:810. doi:10.1186/1471-2407-14-810
- Hakeem, F. F., Bernabé, E. & Sabbah, W. (Sep 2019). Association Between Oral Health and Frailty: A Systematic Review of Longitudinal Studies. *Gerodontology* 2019 Sep;36(3):205-215. doi:10.1111/ger.12406

- Hall-Stoodley, L. & Stoodley, P. (Jun 2002). Developmental Regulation of Microbial Biofilms. *Curr Opin Biotechnol*, 2002 Jun;13(3):228-33. doi: 10.1016/s0958-1669(02)00318-x
- Harris, D. J. (Sep 2006). Cancer Treatment-Induced Mucositis Pain: Strategies for Assessment and Management. *The Clin Risk Manag*, 2006 Sep;2(3):251-8. doi:10.2147/tcrm.2006.2.3.251
- He, Y. F., Wei, W., Zhang, X., . . . et al. (Jun 2008). Analysis of the DPYD Gene Implicated in 5-fluorouracil Catabolism in Chinese Cancer Patients. *J Clin Pharm Ther*, 2008 Jun;33(3):307-14. doi:10.1111/j.1365-2710.2008.00898.x
- Hecht, J. R., Patnaik, A., Berlin, J., . . . et al. (1. Sep 2007). Panitumumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer*, 2007 Sep 1;110(5):980-8. doi:10.1002/cncr.22915
- Herskovic , A. & Al-Sarraf, M. (Oct 1997). Combination of 5-Fluorouracil and Radiation in Esophageal Cancer. *Semin Radiat Oncol*, 1997 Oct;7(4):283-290. doi:10.1053/srao00700283
- Hojo, K., Nagaoka, S., Ohshima, T. & Maeda, N. (Nov 2009). Bacterial Interactions in Dental Biofilm Development. *J Dent Res*, 2009 Nov;88(11):982-90. doi: 10.1177/0022034509346811
- Hurwitz, H., Fehrenbacher, L., Novotny, W., . . . et al. (3. Jun 2004). Bevacizumab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*, 2004 Jun 3;350(23):2335-42. doi:10.1056/NEJMoa032691
- Ilson, D. H. (Apr 2018). Adjuvant Therapy in Colon Cancer: Less Is More. *Lancet Oncol*, 2018 Apr;19(4):442-443. doi:10.1016/s1470-2045(18)30127-x
- Innocenti , M., Moscatelli , G. & Lopez , S. (Nov 2002). Efficacy of Gelclair in Reducing Pain in Palliative Care Patients With Oral Lesions: Preliminary Findings From an Open Pilot Study. *J Pain Symptom Manage*, 2002 Nov;24(5):456-7. doi:10.1016/s0885-3924(02)00524-9
- Jayalekshmi, J. L., Lakshmi, R. & Mukerji , A. (2016). Honey on oral mucositis: A Randomized controlled trial. *Gulf J Oncolog* 2016;1:30-7.
- Jordan, K., Jahn, F., Feyer, P., . . . et al. (2019). *Neue-Leitlinie-Antiemese-bei-medikamentoeser-Tumortherapie*. Von <https://www.onkopedia.com/de/news/neue-leitlinie-antiemese-bei-medikamentoeser-tumortherapie> abgerufen
- Kaatsch, P., Spix, C., Katalinic, A., . . . et al. (2019). *Krebs in Deutschland für 2015/2016, 12. Ausgabe*. Berlin: Robert Koch-Institut.
- Kabbinavar, F. F., Schulz, J., McCleod, M., . . . et al. (1. Jun 2005). Addition of Bevacizumab to Bolus Fluorouracil and Leucovorin in First-Line Metastatic

- Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 2005 Jun 1;23(16):3697-705. doi:10.1200/jco.2005.05.112
- Kamdem , B., Seematter-Bagnoud, L., Botrugno, F. & Santos-Eggimann, B. (1. Aug 2017). Relationship Between Oral Health and Fried's Frailty Criteria in Community-Dwelling Older Persons. *BMC Geriatr*, 2017 Aug 1;17(1):174. doi:10.1186/s12877-017-0568-3
- Kanas, G. P., Taylor, A., Primrose, J. N., . . . et al. (2012). Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012;4:283-301. doi:10.2147/CLEP.S34285
- Karis, K.-F. C. (Nov 2007). Oral Mucositis, Dysfunction, and Distress in Patients Undergoing Cancer Therapy. *J Clin Nurs*, 2007 Nov;16(11):2114-21. doi:10.1111/j.1365-2702.2006.01618.x
- Karthaus, M., Kretzschmar , A., Fuxius, S., . . . et al. (2021). Patient-reported quality of life data from patients with pre-treated metastatic colorectal cancer receiving trifluridine/tipiracil: interim results of the TALLISUR study. *Proceedings ASCO, Abstract 3526*.
- Karthaus, M., Rosenthal, C. & Ganser, A. (Nov 1999). Prophylaxis and Treatment of Chemo- And Radio-therapy-Induced Oral Mucositis - Are There New Strategies? *Bone Marrow Transplant*, 1999 Nov;24(10):1095-108. doi:10.1038/sj.bmt.1702024
- Karthaus, M., Rosenthal, C., Huebner, G., . . . et al. (1998). Effect of topical oral G-CSF on oral mucositis: a randomised placebo controlled trial. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22(8):781-785. doi:10.1038/sj.bmt.1701434
- Keefe, D. M., Schubert, M. M., Elting, L. S., . . . et al. (1. Mar 2007). Updated Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Mucositis. *Cancer*, 2007 Mar 1;109(5):820-31. doi:10.1002/cncr.22484
- Kelland, L. (7. Aug 2007). The Resurgence of Platinum-Based Cancer Chemotherapy. *Nat Rev Cancer*, 2007 Aug;7(8):573-84. doi:10.1038/nrc2167
- Khan, S. A. & Wingard, J. R. (2001). Infection and Mucosal Injury in Cancer Treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2001;(29):31-6. doi:10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003437
- Kim, J. G., Sohn, S. K., Kim, D. H., . . . et al. (Dec 2005). Effectiveness of Transdermal Fentanyl Patch for Treatment of Acute Pain Due to Oral Mucositis in Patients Receiving Stem Cell Transplantation. *Transplant Proc*, 2005 Dec;37(10):4488-91. doi:10.1016/j.transproceed.2005.11.038
- Kim, J. W., Cha, Y., Kim, S. J., . . . et al. (Feb 2012). Association of Oral Mucositis With Quality of Life and Symptom Clusters in Patients With Solid Tumors Receiving

- Chemotherapy. *Support Care Cancer*, 2012 Feb;20(2):395-403.  
doi:10.1007/s00520-011-1126-8
- Kolenbrander, P. E., Palmer Jr, R. J., Rickard, A. H., . . . et al. (2006). Bacterial Interactions and Successions During Plaque Development. *Periodontol 2000*, 2006;42:47-79. doi:10.1111/j.1600-0757.2006.00187.x
- Kuenen, B. C., Levi, M., Meijers, J. C., . . . et al. (1. Jun 2003). Potential Role of Platelets in Endothelial Damage Observed During Treatment With Cisplatin, Gemcitabine, and the Angiogenesis Inhibitor SU5416. *J Clin Oncol*, 2003 Jun 1;21(11):2192-8. doi:10.1200/jco.2003.08.046
- Kune, G. A., Kune, S., Field, B., . . . et al. (Nov 1990). Survival in Patients With Large-Bowel Cancer. A Population-Based Investigation From the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Dis Colon Rectum*, 1990 Nov;33(11):938-46.  
doi:10.1007/bf02139103
- Kwon, Y. (5. Apr 2016). Mechanism-based Management for Mucositis: Option for Treating Side Effects Without Compromising the Efficacy of Cancer Therapy. *Oncotargets Ther*, 2016 Apr 5;9:2007-16. doi:10.2147/ott.s96899
- Lalla, R. V., Bowen, J., Barasch, A., . . . et al. (15. May 2014). MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. *Cancer*, 2014 May 15;15, 120(10):1453-61. doi:10.1002/cncr.28592
- Lancet; No authors listed;. (15. Apr 1995). Efficacy of Adjuvant Fluorouracil and Folinic Acid in Colon Cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) Investigators. *Lancet*, 1995 Apr 15;345(8955):939-44.
- Langner, S., Staber, P. B., Schub, N., . . . et al. (2008). Palifermin reduces incidence and severity of oral mucositis in allogeneic stem-cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation*, 2008 Aug;42(4), 275-279. doi:10.1038/bmt.2008.157
- Lark, R. L., McNeil, S. A., VanderHyde , K., . . . et al. (Aug 2001). Risk Factors for Anaerobic Bloodstream Infections in Bone Marrow Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*, 2001 Aug 1;33(3):338-43. doi:https://doi.org/10.1086/322595
- Larson, P. J., Miaskowski, C., MacPhail , L., . . . et al. (Aug 1998). The PRO-SELF Mouth Aware Program: An Effective Approach for Reducing Chemotherapy-Induced Mucositis. *Cancer Nurs*, 1998 Aug;21(4):263-8. doi:10.1097/00002820-199808000-00007
- Leitlinienprogramm Onkologie Office. (Januar 2019). Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 2.1. Von [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-007OLI\\_S3\\_Kolorektales-Karzinom-KRK\\_2019-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf) abgerufen

- Leporrier, J., Maurel, J., Chiche, L., . . . et al. (Apr 2006). A Population-Based Study of the Incidence, Management and Prognosis of Hepatic Metastases From Colorectal Cancer. *Br J Surg*, 2006 Apr;93(4):465-74. doi:10.1002/bjs.5278
- Lin, H. X., Hua, Y. J., Chen, Q. Y., . . . et al. (2013). Randomized study of sinusoidal chronomodulated versus flat intermittent induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil followed by traditional radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer*. 2013;32(9):502–511. doi:10.5732/cjc.013.10004
- Lokich, J. (Oct 1998). Infusional 5-FU: Historical Evolution, Rationale, and Clinical Experience. *Oncology (Williston Park)*, 1998 Oct;12(10 Suppl 7):19-22.
- Longley, D. B., Harkin, P. D. & Johnston, P. G. (May 2003). 5-fluorouracil: Mechanisms of Action and Clinical Strategies. *Nat Rev Cancer*, 2003 May;3(5):330-8. doi:10.1038/nrc1074
- Lorenzen, S., Pauligk, C., Homann, N., . . . et, a. (19. Feb 2013). Feasibility of Perioperative Chemotherapy With Infusional 5-FU, Leucovorin, and Oxaliplatin With (FLOT) or Without (FLO) Docetaxel in Elderly Patients With Locally Advanced Esophagogastric Cancer. *Br J Cancer*, 2013 Feb 19;108(3):519-26. doi:10.1038/bjc.2012.588
- Loupakis, F., Ruzzo, A., Cremolini, C., . . . et al. (18. Aug 2009). KRAS Codon 61, 146 and BRAF Mutations Predict Resistance to Cetuximab Plus Irinotecan in KRAS Codon 12 and 13 Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer. *Br J Cancer*, 2009 Aug 18;101(4):715-21. doi:10.1038/sj.bjc.6605177
- Lund, C. M., Nielsen, D., Dehlendorff, C., . . . et al. (14. Nov 2016). Efficacy and Toxicity of Adjuvant Chemotherapy in Elderly Patients With Colorectal Cancer: The ACCORE Study. *ESMO Open*, 2016 Nov 14;1(5):e000087. doi:10.1136/esmoopen-2016-000087
- Mahood, D. J., Dose, A. M., Loprinzi, C. L., . . . et al. (Mar 1991). Inhibition of Fluorouracil-Induced Stomatitis by Oral Cryotherapy. *J Clin Oncol*, 1991 Mar;9(3):449-52. doi:10.1200/jco.1991.9.3.449
- Marsh, P. D. (2005). Dental Plaque: Biological Significance of a Biofilm and Community Life-Style. *J Clin Periodontol*, 2005;32 Suppl 6:7-15. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00790.x
- Martijnse, I. S., Dudink, R. L., Kusters, M., . . . et al. (Feb 2012). T3+ and T4 Rectal Cancer Patients Seem to Benefit From the Addition of Oxaliplatin to the Neoadjuvant Chemoradiation Regimen. *Ann Surg Oncol*, 2012 Feb;19(2):392-401. doi:10.1245/s10434-011-1955-1

- MASCC/ESMO Antiemetic Guidelines. (2019). *MASCC/ESMO Antiemetic Guidelines*, *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*. Von MASCC/ESMO: <https://www.mascc.org/antiemetic-guidelines> abgerufen
- McGuire, D. B., Altomonte, V., Peterson , D. E., . . . et al. (Nov-Dec 1993). Patterns of Mucositis and Pain in Patients Receiving Preparative Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation. *Oncol Nurs Forum, Nov-Dec 1993;20(10)*:1493-502.
- McGuire, D. B., Fulton, J. S., Park, J., . . . et al. (Nov 2013). Systematic Review of Basic Oral Care for the Management of Oral Mucositis in Cancer Patients. *Support Care Cancer, 2013 Nov;21(11)*:3165-77. doi:10.1007/s00520-013-1942-0
- McGuire, D. B., Yeager, K. A., Dudley, W. N., . . . et al. (Dec 1998). Acute Oral Pain and Mucositis in Bone Marrow Transplant and Leukemia Patients: Data From a Pilot Study. *Cancer Nurs, 1998 Dec;21(6)*:385-93. doi:10.1097/00002820-199812000-00002
- Mitchell, T. J. (2003). The pathogenesis of streptococcal infections: From tooth decay to meningitis. *Nat. Rev. Microbiol. 2003, 1*, 219–230. doi: 10.1038/nrmicro771
- Morse, D. J., Wilson, M. J., Wie, X., . . . et al. (Mar 2018). Denture-associated Biofilm Infection in Three-Dimensional Oral Mucosal Tissue Models. *J Med Microbiol, 2018 Mar;67(3)*:364-375. doi:10.1099/jmm.0.000677
- Mosel, D. D., Bauer , R. L., Lynch , D. P. & Hwang, S. T. (Sep 2011). Oral Complications in the Treatment of Cancer Patients. *Oral Dis, 2011 Sep;17(6)*:550-9. doi:10.1111/j.1601-0825.2011.01788.x
- Murphy, B. A. (Oct 2007). Clinical and Economic Consequences of Mucositis Induced by Chemotherapy and/or Radiation Therapy. *J Support Oncol, 2007 Oct;5(9 Suppl 4)*:13-21.
- Naidu, M. U., Ramana, G. V., Rani, P. U., . . . et al. (Sep-Oct 2004). Chemotherapy-induced and/or Radiation Therapy-Induced Oral Mucositis-Complicating the Treatment of Cancer. *Neoplasia, Sep-Oct 2004;6(5)*:423-31. doi:10.1593/neo.04169
- Napeñas, J. J., Brennan, M. T., Bahrani-Mougeot, F. K., . . . et al. (2007). Relationship Between Mucositis and Changes in Oral Microflora During Cancer Chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2007 Jan;103(1)*:48-59. doi:10.1016/j.tripleo.2005.12.016
- National Center for Biotechnology Information, NCBI. (16. 05 2020). PubChem Compound Summary for CID 134337390. *National Center for Biotechnology Information*. Von [http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=134337390&loc=es\\_rss](http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=134337390&loc=es_rss) abgerufen

- National Center for Biotechnology Information, NCBI. (16. 05 2020). PubChem Compound Summary for CID 135403648, Leucovorin. *National Center for Biotechnology Information*. Von <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135403648> abgerufen
- Neppelenbroek, K. H. (Nov-Dec 2015). The Importance of Daily Removal of the Denture Biofilm for Oral and Systemic Diseases Prevention. *J Appl Oral Sci, Nov-Dec 2015;23(6):547-8.* doi:10.1590/1678-77572015ed006
- Niscola, P., Romani, C., Cupelli, L., . . . et al. (Feb 2007). Mucositis in Patients With Hematologic Malignancies: An Overview. *Haematologica, 2007 Feb;92(2):222-31.* doi:10.3324/haematol.10232
- Nishimura, N., Nakano, K., Ueda, K., . . . et al. (Sep 2012). Prospective Evaluation of Incidence and Severity of Oral Mucositis Induced by Conventional Chemotherapy in Solid Tumors and Malignant Lymphomas. *Support Care Cancer, 2012 Sep;20(9):2053-9.* doi:10.1007/s00520-011-1314-6
- Nomura, M., Kamata, M., Kojima, H. & Sawada, S. (2013). Irsogladine maleate reduces the incidence of fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis. *Annals of Oncology, 2013 Apr;24(4):1062-6.* doi:10.1093/annonc/mds584
- Noordhuis, P., Holwerda, U., Van der Wilt , C. L., . . . et al. (Jul 2004). 5-Fluorouracil Incorporation Into RNA and DNA in Relation to Thymidylate Synthase Inhibition of Human Colorectal Cancers. *Ann Oncol, 2004 Jul;15(7):1025-32.* doi:10.1093/annonc/mdh264
- O'Neill, C. F., Koberle, B., Masters, J. R. & Kelland, L. R. (Dec 1999). Gene-specific Repair of Pt/DNA Lesions and Induction of Apoptosis by the Oral Platinum Drug JM216 in Three Human Ovarian Carcinoma Cell Lines Sensitive and Resistant to Cisplatin. *Br J Cancer, 1999 Dec;81(8):1294-303.* doi:10.1038/sj.bjc.6694381
- O'Connell, M. J., Mailliard, J. A., Khan, M. J., . . . et al. (Jan 1997). Controlled Trial of Fluorouracil and Low-Dose Leucovorin Given for 6 Months as Postoperative Adjuvant Therapy for Colon Cancer. *J Clin Oncol, 1997 Jan;15(1):246-50.* doi:10.1200/jco.1997.15.1.246
- Oettle, H. & Riess, H. (15. Aug 2002). Gemcitabine in Combination With 5-fluorouracil With or Without Folinic Acid in the Treatment of Pancreatic Cancer. *Cancer, 2002 Aug 15;95(4 Suppl):912-22.* doi:10.1002/cncr.10758
- Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., . . . et al. (Dec 1982). Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol, 1982 Dec;5(6):649-55.*

- Owlia, F., Kazemeini, S. K. & Gholami, N. (2012). Prevention and Management of Mucositis in Patients With Cancer: A Review Article. *Iran J Cancer Prev*, Fall2012;5(4):216-20.
- Palappallil, D. S., Nair, B. L., Jayakumar, K. L. & Puvathalil, R. T. (2011). Comparative study of the toxicity of 5-fluorouracil-adriamycin-cyclophosphamide versus adriamycin-cyclophosphamide followed by paclitaxel in carcinoma breast. *Indian J Cancer*. Jan-Mar 2011;48(1):68-73. doi:10.4103/0019-509X.75836
- Panghal, M., Kaushal, V., Kadayan, S. & Yadav, J. P. (Jul 2012). Incidence and Risk Factors for Infection in Oral Cancer Patients Undergoing Different Treatments Protocols. *BMC Oral Health*, 2012 Jul 20;12:22. doi:10.1186/1472-6831-12-22
- Parker, W. B. & Cheng, Y. C. (1990). Metabolism and Mechanism of Action of 5-fluorouracil. *Pharmacol Ther*, 1990;48(3):381-95. doi:10.1016/0163-7258(90)90056-8
- Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J. & Pisani, P. (Mar-Apr 2005). Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, Mar-Apr 2005;55(2):74-108. doi:10.3322/canjclin.55.2.74
- Parulekar, W., Mackenzie, R., Bjarnason, G. & Jordan, R. C. (Jan 1998). Scoring Oral Mucositis. *Oral Oncol*, 1998 Jan;34(1):63-71. doi:10.1016/s1368-8375(97)00065-1
- Peeters, M., Douillard, J. Y., Van Cutsem, E., . . . et al. (20. Feb 2013). Mutant KRAS Codon 12 and 13 Alleles in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Assessment as Prognostic and Predictive Biomarkers of Response to Panitumumab. *J Clin Oncol*, 2013 Feb 20;31(6):759-65. doi:10.1200/jco.2012.45.1492
- Peterson, D. E. & Cariello, A. (Jun 2004). Mucosal Damage: A Major Risk Factor for Severe Complications After Cytotoxic Therapy. *Semin Oncol*, 2004 Jun;31(3 Suppl 8):35-44. doi:10.1053/j.seminoncol.2004.04.006
- Peterson, D. E. (Jul 1999). Research Advances in Oral Mucositis. *Curr Opin Oncol*, 1999 Jul;11(4):261-6. doi:10.1097/00001622-199907000-00005
- Peterson, D. E., Bensadoun, R. J., Roila, F. & ESMO Guidelines Working Group. (Sep 2011). Management of Oral and Gastrointestinal Mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2011 Sep;22 Suppl 6(Suppl 6):vi 78-84. doi:10.1093/annonc/mdr391
- Peterson, D. E., Boers-Doets, C. B., Bensadoun, R. J., . . . et al. (Sep 2015). Management of Oral and Gastrointestinal Mucosal Injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Follow-Up. *Ann Oncol*, 2015 Sep;26 Suppl 5, v139-51. doi: 10.1093/annonc/mdv202

- Peterson, D. E., Keefe, D. M. & Sonis, S. T. (2012). New Frontiers in Mucositis. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2012;545-51. doi:10.14694/edbook\_am.2012.32.46
- Pox, C., Aretz, S., Bischoff, S. C., . . . et al. (Aug 2013). S3-guideline Colorectal Cancer Version 1.0. *Z Gastroenterol*, 2013 Aug;51(8):753-854. doi:10.1055/s-0033-1350264
- Preshaw, P. M., Walls, A. W., Jakubovics, N. S., . . . et al. (Nov 2011). Association of Removable Partial Denture Use With Oral and Systemic Health. *J Dent*, 2011 Nov;39(11):711-9. doi:10.1016/j.jdent.2011.08.018
- Rapoport, A. P., Watelet, M. L., Linder , T., . . . et al. (Aug 1999). Analysis of Factors That Correlate With Mucositis in Recipients of Autologous and Allogeneic Stem-Cell Transplants. *J Clin Oncol*, 1999 Aug;17(8):2446-53. doi:10.1200/jco.1999.17.8.2446
- Razvi, Y., Chan, S., McFarlane, T., . . . et al. (Jan 2019). ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: A Comparison of Antiemetic Guidelines for the Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Adult Patients. *Support Care Cancer*, 2019 Jan;27(1):87-95. doi:10.1007/s00520-018-4464-y
- Riess, H., Helm, A., Niedergethmann, M., . . . al., e. (2005). A Randomised, Prospective, Multicenter,Phase III Trial of Gemcitabine, 5-Fluorouracil (5-FU), Folinic Acid vs. Gemcitabine alone in Patients with Advanced Pancreatic Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 23, no. 16\_suppl(abstr LBA4009). (ASCO, Hrsg.) doi:10.1200/jco.2005.23.16\_suppl.lba4009
- Riley, P., McCabe, M. G. & Glenny, A. M. (1. Oct 2016). Oral Cryotherapy for Preventing Oral Mucositis in Patients Receiving Cancer Treatment. *JAMA Oncol*, 2016 Oct 1;2(10):1365-1366. doi:10.1001/jamaonc.2016.2680
- Roberts, F. A. & Darveau, R. P. (2002). Beneficial Bacteria of the Periodontium. *Periodontol 2000*, 2002;30:40-50. doi:10.1034/j.1600-0757.2002.03004.x
- Rödel, C., Graeven, U., Fietkau, R., . . . et al. (Aug 2015). Oxaliplatin Added to Fluorouracil-Based Preoperative Chemoradiotherapy and Postoperative Chemotherapy of Locally Advanced Rectal Cancer (The German CAO/ARO/AIO-04 Study): Final Final Results of the Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol*. 2015 Aug;16(8):979-89., 16(8):979-89. doi:10.1016/s1470-2045(15)00159-x
- Roila, F., Molassiotis, A., Herrstedt, J., . . . et al. (Sep 2016). 2016 MASCC and ESMO Guideline Update for the Prevention of Chemotherapy- And Radiotherapy- Induced Nausea and Vomiting and of Nausea and Vomiting in Advanced Cancer Patients. *Ann Oncol*, 2016 Sep;27(suppl 5):v119-v133. doi:10.1093/annonc/mdw270

- Rosen, L. S., Abdi, E., Davis, I. D., . . . et al. (20. Nov 2006). Palifermin Reduces the Incidence of Oral Mucositis in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With Fluorouracil-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2006 Nov 20;24(33):5194-200. doi:10.1200/jco.2005.04.1152
- Rosenthal, C. & Karthaus, M. (2001). Current Approaches in Prevention and Therapy of Chemo- And Radiotherapy-Induced Oral Mucositis. *Wien Med Wochenschr*, 151(3-4);, 53-65.
- Rose-Ped, A. M., Bellm, L. A., Epstein, J. B., . . . et al. (2002). Complications of Radiation Therapy for Head and Neck Cancers: The Patients Perspective. *Cancer Nursing*, 2002 Dec;25(6):461-7; quiz 468-9. doi:10.1097/00002820-200212000-00010
- Rubenstein, E. B., Peterson, D. E., Schubert, M., . . . et al. (1. May 2004). Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Cancer Therapy-Induced Oral and Gastrointestinal Mucositis. *Cancer*, 2004 May 1;100(9 Suppl):2026-46. doi:10.1002/cncr.20163
- Ruescher, T. J., Sodeifi, A., Scrivani, S. J., . . . et al. (Jun 1998). The Impact of Mucositis on Alpha-Hemolytic Streptococcal Infection in Patients Undergoing Autologous Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies. *Cancer*, 1998 Jun 1;82(11):2275-81.
- Ruhnke, M., Behre, G., Buchheidt, D., . . . et al. (Nov 2018). Diagnosis of invasive fungal diseases in haematology and oncology: 2018 update of the recommendations of the infectious diseases working party of the German society for hematology and medical oncology (AGIHO). *Mycoses* 2018 Nov;61(11):796-813. doi:10.1111/myc.12838
- Rustum, Y. M., Harstrick, A., Cao, S., . . . et al. (Jan 1997). Thymidylate Synthase Inhibitors in Cancer Therapy: Direct and Indirect Inhibitors. *J Clin Oncol*, 1997 Jan;15(1):389-400. doi:10.1200/jco.1997.15.1.389
- Saadeh, C. E. (Apr 2005). Chemotherapy- And Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: Review of Preventive Strategies and Treatment. *Pharmacotherapy*, 2005 Apr;25(4):540-54. doi:10.1592/phco.25.4.540.61035
- Saini, A., Norman, A. R., Cunningham, D., . . . et al. (2003). Twelve weeks of protracted venous infusion of fluorouracil (5-FU) is as effective as 6 months of bolus 5-FU and folinic acid as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2003;88(12):1859-1865. doi:10.1038/sj.bjc.6600995
- Saltz, L. (Nov 2005). Epidermal Growth Factor Receptor-Negative Colorectal Cancer: Is There Truly Such an Entity? *Clinical Colorectal Cancer*, 2005 Nov;5 Suppl 2:S98-100. doi:10.3816/CCC.2005.s.013

- Saltz, L. B., Clarke, S., Díaz-Rubi, E., . . . et al. (20. Apr 2008). Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy as First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol, 2008 Apr 20;26(12):2013-9.* doi:10.1200/JCO.2007.14.9930
- Saltz, L. B., Lenz, H. J., Kindler, H. L., . . . et al. (10. Oct 2007). Randomized Phase II Trial of Cetuximab, Bevacizumab, and Irinotecan Compared With Cetuximab and Bevacizumab Alone in Irinotecan-Refractory Colorectal Cancer: The BOND-2 Study. *J Clin Oncol, 2007 Oct 10;25(29):4557-61.* doi:10.1200/jco.2007.12.0949
- Saltz, L. B., Meropol, N. J., Loehrer, P. & Needle, M. N. (1. Apr 2004). Phase II Trial of Cetuximab in Patients With Refractory Colorectal Cancer That Expresses the Epidermal Growth Factor Receptor. *J Clin Oncol, 2004 Apr 1;22(7):1201-8.* doi:10.1200/jco.2004.10.182
- Sandherr, M., Henrich, M., von Lilienfeld-Toal, M., . . . et al. (2015). Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies--update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol 2015 Sep;94(9):1441-50.* doi:10.1007/s00277-015-2447-3
- Sanoff, H. K., Carpenter, W. R., Stürmer, T., . . . et al. (20. Jul 2012). Effect of Adjuvant Chemotherapy on Survival of Patients With Stage III Colon Cancer Diagnosed After Age 75 Years. *J Clin Oncol, 2012 Jul 20;30(21):2624-34.* doi:10.1200/jco.2011.41.1140
- Scardina, G. A., Pisano, T. & Messina, P. (Jan 2010). Oral Mucositis. Review of Literature. *Von N Y State Dent, 2010 Jan;76(1):34-8.* abgerufen
- Schmiegel, W., Pox, C., Reinacher-Schick, A., . . . et al. (Jan 2010). S3 Guidelines for Colorectal Carcinoma: Results of an Evidence-Based Consensus Conference on February 6/7, 2004 and June 8/9, 2007 (For the Topics IV, VI and VII). *Z Gastroenterol, 2010 Jan;48(1):65-136.* doi:10.1055/s-0028-1109936
- Schmiegel, W., Reinacher-Schick, A., Arnold, D., . . . et al. (Aug 2008). Update S3-guideline "Colorectal Cancer" 2008. *Z Gastroenterol, 2008 Aug;46(8):799-840.* doi:10.1055/s-2008-1027726
- Schmoll, Höffken & Possinger. (2006). *Kompendium internistische Onkologie.* 4.Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Schwartzberg, L. S., Rivera, F., Karthaus, M., . . . et al. (20. Jul 2014). PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal. *J Clin Oncol. 2014 Jul 20;32(21):2240-7.* (3.-7. J Clin Oncol, Hrsg.) doi:10.1200/jco.2013.53.2473

- Scully, C., El-Kabir, M. & Samaranayake, L. P. (1994). Candida and Oral Candidosis: A Review. *Crit Rev Oral Biol Med*, 1994;5(2):125-57.  
doi:10.1177/10454411940050020101
- Scully, C., Sonis, S. & Diz, P. D. (May 2006). Oral Mucositis. *Oral Dis*, 2006 May;12(3):229-41. doi:10.1111/j.1601-0825.2006.01258.x
- Shea, B., Swinden, M. V., Ghogomu, E. T., . . . al., e. (May 2013). Folic Acid and Folinic Acid for Reducing Side Effects in Patients Receiving Methotrexate for Rheumatoid Arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 May 31;2013(5):CD000951. doi:10.1002/14651858.cd000951.pub2
- Shea, B., Swinden, M. V., Ghogomu, E. T., . . . et al. (Jun 2014). Folic Acid and Folinic Acid for Reducing Side Effects in Patients Receiving Methotrexate for Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*, 41(6):1049-60. doi:10.3899/jrheum.130738
- Shih, A., Miaskowski, C., Dodd, M. J., . . . et al. (Jun 2003). Mechanismus for Radiation-Induced Oral Mucositis and the Consequences. *Cancer Nurs*, 2003 Jun;26(3):222-9. doi:<https://doi.org/10.1097/00002820-200306000-00008>
- Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. (Jan 2019). Cancer Statistics, 2019. CA Cancer J Clin, 69(1):7-34. doi:<https://doi.org/10.3322/caac.21551>
- Silverman Jr, S. (Feb 2007). Diagnosis and Management of Oral Mucositis. *J Support Oncol*, 2007 Feb;5(2Suppl 1):13-21.,
- Smyth, E. C., Nyamundanda, G., Cunningham, D., . . . et al. (1. Dec 2018). A seven-Gene Signature As-say Improves Prognostic Risk Stratification of Perioperative Chemotherapy Treated Gastroesophageal Cancer Patients From the MAGIC Trial. *Ann Oncol*, 2018 Dec 1;29(12):2356-2362. doi:10.1093/annonc/mdy407
- Smyth, E. C., Verheij, M., Allum, W., . . . et al. (Sep 2016). Gastric Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol*, 2016 Sep;27(suppl 5):v38-v49. doi:10.1093/annonc/mdw350
- Sobrero, A. F., Maurel, J., Fehrenbacher, L., . . . et al. (May 2008). EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2008 May 10;26(14):2311-9. (n. 1.-2. Journal of Clinical Oncology 26, Hrsg.)  
doi:10.1200/jco.2007.13.1193
- Sonis, S. & Clark, J. (Dec 1991). Prevention and Management of Oral Mucositis Induced by Antineoplastic Therapy. *Oncology (Williston Park)*, 1991 Dec;5(12):11-8; discussion 18-22.
- Sonis, S. T. (Jan 1998). Mucositis as a Biological Process: A New Hypothesis for the Development of Chemotherapy-Induced Stomatotoxicity. *Oral Oncol*, 1998 Jan;34(1):39-43. doi:10.1016/s1368-8375(97)00053-5

- Sonis, S. T. (2002). The Biologic Role for Nuclear factor-kappaB in Disease and Its Potential Involvement in Mucosal Injury Associated With Anti-Neoplastic Therapy. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2002;13(5):380-9.  
doi:10.1177/15441130201300502
- Sonis, S. T. (Jan-Feb 2004). A Biological Approach to Mucositis. *J Support Oncol*, Jan-Feb 2004;2(1):21-32; discussion 35-6.
- Sonis, S. T. (Apr 2004). The Pathobiology of Mucositis. *Nat Rev Cancer*, 2004 Apr;4(4):277-84. doi:10.1038/nrc1318
- Sonis, S. T. (Dec 2009). Mucositis: The Impact, Biology and Therapeutic Opportunities of Oral Mucositis. *Oral Oncol*, 2009 Dec;45(12):1015-20.  
doi:10.1016/j.oraloncology.2009.08.006
- Sonis, S. T. (Aug 2011). Oral Mucositis. *Anticancer Drugs*, 2011 Aug;22(7):607-12.  
doi:10.1097/cad.0b013e3283462086
- Sonis, S. T., Elting, L. S., Keefe, D., . . . et al. (1. May 2004). Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury: Pathogenesis, Measurement, Epidemiology, and Consequences for Patients. *Cancer*, 2004 May 1;100(9 Suppl):1995-2025.  
doi:10.1002/cncr.20162
- Spielberger, R., Stiff, P., Bensinger, W., . . . et al. (Dec 2004). Palifermin for Oral Mucositis After Intensive Therapy for Hematologic Cancers. *N Engl J Med*, 2004 Dec 16;351(25):2590-8. doi:10.1056/nejmoa040125
- Splieth, C. H., Steffen, H., Welk, A. & Schwahn , C. (2005). Responder and nonresponder analysis for a caries prevention program. *Caries res. Jul-Aug 2005;39(4):269-72*. doi:10.1159/000084832
- Stein, A., Binder, M., Al-Batran, S. E., . . . et al. (2018). Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (MCRC): Final results of the phase II AVETUX trial (AIO-KRK-0216). *Journal of Clinical Oncology 36, no. 15\_suppl (May 20, 2018) 3561-3561*. (n. 1.-3. Journal of Clinical Oncology 36, Hrsg.)  
doi:10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.3561
- Stein, B. N., Petrelli, N. J., Douglass, H. O., . . . et al. (1. Jan 1995). Age and Sex Are Independent Predictors of 5-fluorouracil Toxicity. Analysis of a Large Scale Phase III Trial. *Cancer*, 1995 Jan 1;75(1):11-7. doi:[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19950101\)75:1%3C11::aid-cncr2820750104%3E3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950101)75:1%3C11::aid-cncr2820750104%3E3.0.co;2-n)
- Stone, R., Potting, C. M., Clare, S., . . . et al. (2007). Management of Oral Mucositis at European Transplantation Centres. *Eur J Oncol Nurs*. 2007;11 Suppl 1:S3-9.  
doi:10.1016/s1462-3889(07)70002-9

- Sun, H., Chen, Y., Zou, X., . . . et al. (Apr 2016). Occurrence of Oral Candida Colonization and Its Risk Factors Among Patients With Malignancies in China. *Clin Oral Investig*, 2016 Apr;20(3):459-67. doi:10.1007/s00784-015-1524-2
- Susewind, S., Lang, R. & Hahnel, S. (Dec 2015). Biofilm Formation and Candida Albicans Morphology on the Surface of Denture Base Materials. *Mycoses*, 2015 Dec;58(12):719-27. doi:10.1111/myc.12420
- Suzuki, H., Asakawa, A., Amitani, H., . . . et al. (May 2013). Cancer Cachexia-Pathophysiology and Management. *J Gastroenterol*, 2013 May;48(5):574-94. doi:10.1007/s00535-013-0787-0
- Syrjala, K. L. & Chapko, M. E. (Apr 1995). Evidence for a Biopsychosocial Model of Cancer Treatment-Related Pain. *Pain*, 1995 Apr;61(1):69-79. doi:10.1016/0304-3959(94)00153-6
- Tabernero, J., Alsina , M., Shitara, K., . . . et al. (2020). Health-related Quality of Life Associated With Trifluridine/Tipiracil in Heavily Pretreated Metastatic Gastric Cancer: Results From TAGS. *Gastric Cancer*. 2020 Jul;23(4):689-698. doi:10.1007/s10120-020-01053-9
- Tabernero, J., Cervantes, A., Rivera, F., . . . et al. (1. Mar 2010). Pharmacogenomic and Pharmacoproteomic Studies of Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer: Biomarker Analysis of a Phase I Dose-Escalation Study. *J Clin Oncol*, 2010 Mar 1;28(7):1181-9. doi:10.1200/jco.2009.22.6043
- Thomas, D. M. & Zalcberg, J. R. (Nov 1998). 5-fluorouracil: A Pharmacological Paradigm in the Use of Cytotoxics. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1998 Nov;25(11):887-95. doi:10.1111/j.1440-1681.1998.tb02339.x
- Thomsen, M. & Vitetta, L. (Dec 2018). Adjunctive Treatments for the Prevention of Chemotherapy- And Radiotherapy-Induced Mucositis. *Integr Cancer Ther*, 2018 Dec;17(4):1027-1047. doi:10.1177/1534735418794885
- Tournigand, C., Andre, T., Bonnemain, F., . . . et al. (20. Sep 2012). Adjuvant Therapy With Fluorouracil and Oxaliplatin in Stage II and Elderly Patients (Between Ages 70 and 75 Years) With Colon Cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 20;30(27):3353-60. doi:10.1200/jco.2012.42.5645
- Tournigand, C., Maindrault-Goebel, F., Louvet , C., . . . et al. (Jul 1998). Severe Anaphylactic Reactions to Oxaliplatin. *Eur J Cancer*, 1998 Jul;34(8):1297-8. doi:10.1016/s0959-8049(98)00064-1
- Treister, N. & Sonis, S. (Apr 2007). Mucositis: Biology and Management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007 Apr;15(2):123-9. doi:10.1097/MOO.0b013e3280523ad6

- Trott, A. (Apr 2000). Toxicity in Head and Neck Cancer: A Review of Trends and Issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000 Apr 1;47(1):1-12. doi:10.1016/s0360-3016(99)00558-1
- Vagliano, L., Feraut, C., Gobetto, G., . . . et al. (2011). Incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing haematopoietic SCTresults of a multicentre study. *Bone Marrow Transplantation*, 2011 May;46(5):727-32. doi:10.1038/bmt.2010.184
- Van Cutsem , E., Köhne , C. H., Láng , I., . . . et al. (2011). Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011 May 20;29(15):2011-9. doi:10.1200/jco.2010.33.5091
- Van Cutsem, E., Köhne, C. H., Hitre, E., . . . et al. (2. Apr 2009). Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*, 2009 Apr 2;360(14):1408-17. doi:10.1056/nejmoa0805019
- Van Cutsem, E., Lenz, H. J., Köhne, C. H., . . . et al. (1. Mar 2015). Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Plus Cetuximab Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*, 2015 Mar 1;33(7):692-700. doi:10.1200/jco.2014.59.4812
- Van Sebille, Y. Z., Stansborough, R., Wardill, H. R., . . . et al. (Nov 2015). Management of Mucositis During Chemotherapy: From Pathophysiology to Pragmatic Therapeutics. *Curr, Oncol Rep*, 2015 Nov;17(11):50. doi:10.1007/s11912-015-0474-9
- Vera-Llonch, M., Oster, G., Hagiwara, M. & Sonis, S. (15. Jan 2006). Oral Mucositis in Patients Undergoing Radiation Treatment for Head and Neck Carcinoma. *Cancer*, 2006 Jan 15;106(2):329-36. doi:10.1002/cncr.21622
- Villa, A. & Sonis, S. T. (May 2015). Mucositis: Pathobiology and Management. *Curr Opin Oncol*, 2015 May;27(3):159-64. doi:10.1097/cco.0000000000000180
- Vincenzi, B., Santini, D., Rabitti , C., . . . et al. (27. Mar 2006). Cetuximab and Irinotecan as Third-Line Therapy in Advanced Colorectal Cancer Patients: A Single Centre Phase II Trial. *Br J Cancer*, 2006 Mar 27;94(6):792-7. doi:10.1038/sj.bjc.6603018
- Vinson, K. E., George, D. C., Fender, A. W., . . . et al. (15. April 2016). The Notch Pathway in Colorectal Cancer. *Int J Cancer*, 2016 Apr 15;138(8):1835-42. doi:10.1002/ijc.29800
- Vissink, A., Jansma, J., Spijkervet, F. K., . . . et al. (2003). Oral Sequelae of Head and Neck Radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2003;14(3):199-212. doi:10.1177/154411130301400305

- Volpato, L. E., Silva, T. C., Oliveira, T. M., . . . et al. (Jul-Aug 2007). Radiation Therapy and Chemotherapy-Induced Oral Mucositis. *Braz J Otorhinolaryngol*, Jul-Aug 2007;73(4):562-8. doi:10.1016/s1808-8694(15)30110-5
- von Haehling, S. & Anker, S. D. (Dec 2014). Prevalence, Incidence and Clinical Impact of Cachexia: Facts and Numbers-Update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2014 Dec;5(4):261-3. doi:10.1007/s13539-014-0164-8
- Wang, C. C. & Li, J. (7. Jan 2012). An Update on Chemotherapy of Colorectal Liver Metastases. *World J Gastroenterol*, 2012 Jan 7;18(1):25-33. doi:10.3748/wjg.v18.i1.25
- Wang, H. M., Hsu, C. L., Hsieh, C. H., . . . et. al. (2014). Concurrent chemoradiotherapy using cisplatin, tegafur, and leucovorin for advanced squamous cell carcinoma of the hypopharynx and oropharynx. *Biomed J*. 2014;37(3):133-40. doi:10.4103/2319-4170.117893
- Wang, W. S., Tzeng, C. H., Chiou, T. J., . . . et. al. (1997). High-dose cytarabine and mitoxantrone as salvage therapy for refractory non-hodgkin's lymphoma. *Jpn J Clin Oncol*. 1997;27(3):154-7. doi:10.1093/jco/27.3.154
- Warkentin, D. I., Epstein, J. B., Campbell, L. M., . . . et al. (Oct 2002). Valacyclovir Versus Acyclovir for HSV Prophylaxis in Neutropenic Patients. *Ann Pharmacother*, 2002 Oct;36(10):1525-31. doi:10.1345/aph.1a434
- WHO, World Health Organization. (1979). *WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment*. Geneva.
- Winawer, S. J., Fletcher, R. H., Miller, L., . . . et al. (Feb 1997). Colorectal Cancer Screening: Clinical Guidelines and Rationale. *Gastroenterology Volume 112, Issue 2, February 1997, Pages 594-642*. doi:10.1053/gast.1997.v112.agast970594
- Wolsk , E., Mygind , H., Grøndahl , T. S., . . . et al. (Nov 2010). IL-6 Selectively Stimulates Fat Metabolism in Human Skeletal Muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010 Nov;299(5):E832-40. doi:10.1152/ajpendo.00328.2010
- Wong, P. C., Dodd, M. J., Miaskowski, C., . . . et al. (Jul 2006). Mucositis Pain Induced by Radiation Therapy: Prevalence, Severity, and Use of Self-Care Behaviors. *J Pain Symptom Manage*, 2006 Jul;32(1):27-37. doi:10.1016/j.jpainsympman.2005.12.020
- Worthington, H. V., Clarkson, J. E., Bryan, G., . . . et al. (April 2011). Interventions for Preventing Oral Mucositis for Patients With Cancer Receiving Treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Apr 13;2011(4):CD000978. doi:10.1002/14651858.CD000978.pub5

- Wright, J., Feld, R. & Knox, J. (Mar 2005). Chemotherapy-induced Oral Mucositis: New Approaches to Prevention and Management. *Expert Opin Drug Saf, 2005 Mar;4(2):193-200.* doi:10.1517/14740338.4.2.193
- www.MedicalGraphics.de. (2020). *Image: MedicalGraphics.de - Lizenz: CC BY-ND 4.0 DE.* Von <http://www.medicalgraphics.de/en/free-pictures/organe/dental-mund-offen-zunge.html> abgerufen
- www.MedicalGraphics.de. (2020). *Image: MedicalGraphics.de - Lizenz: CC BY-ND 4.0 DE.* Abgerufen am 2020 von <http://www.medicalgraphics.de/en/free-pictures/organe/dental-zahnschema-fdi.html>
- www.MedicalGraphics.de. (kein Datum). *Image: MedicalGraphics.de - Lizenz: CC BY-ND 4.0 DE.* Abgerufen am 2020 von <http://www.medicalgraphics.de/en/free-pictures/organe/zunge.html>
- Xu, H., Sobue, T., Bertolini, M., . . . et al. (15. Sep 2016). Streptococcus Oralis and Candida Albicans Synergistically Activate  $\mu$ -Calpain to Degrade E-cadherin From Oral Epithelial Junctions. *J Infect Dis, 2016 Sep 15;214(6):925-34.* doi:10.1093/infdis/jiw201
- Xu, H., Sobue, T., Bertolini, M., . . . et al. (17. Nov 2017). S. oralis activates the Efg1 filamentation pathway in C. albicans to promote cross-kingdom interactions and mucosal biofilms. *Virulence, 2017 Nov 17;8(8):1602-1617.* doi:10.1080/21505594.2017.1326438
- Xu, H., Sobue, T., Thompson, A., . . . et al. (Feb 2014). Streptococcal Co-Infection Augments Candida Pathogenicity by Amplifying the Mucosal Inflammatory Response. *Cell Microbiol, 2014 Feb;16(2):214-31.* doi:10.1111/cmi.12216
- Ychou, M., Boige, V., Pignon, J. P., . . . et al. (1. May 2011). Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol, 2011 May 1;29(13):1715-21.* doi:10.1200/jco.2010.33.0597
- Yothers, G., O`Connell, M. J., Allegra, C. J., . . . et al. (1. Oct 2011). Oxaliplatin as Adjuvant Therapy for Colon Cancer: Updated Results of NSABP C-07 Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol, 2011 Oct 1;29(28):3768-74.* doi:10.1200/jco.2011.36.4539
- Yumoto, H., Hirota, K., Hirao, K., . . . et al. (Sep 2019). The Pathogenic Factors from Oral Streptococci for Systemic Diseases. *Int J Mol Sci. 2019;20(18):457.* doi:10.3390/ijms20184571
- Zalcberg, J., Kerr, D., Seymour, L. & Palmer, M. (Nov 1998). Haematological and Non-Haematological Toxicity After 5-FU and Leucovorin in Patients With Advanced CRC Is Significantly Associated With Gender, Increasing Age and Cycle

Number. Tomudex International Study Group. *Eur J Cancer*, 1998  
Nov;34(12):1871-5. doi:10.1016/s0959-8049(98)00259-7

Zhang, N., Yin, Y., Xu, S. J. & Chen, W. S. (5. Aug 2008). 5-Fluorouracil: Mechanisms of Resistance and Reversal Strategies. *Molecules*, 2008 Aug 5;13(8):1551-69.  
doi:10.3390/molecules13081551

## 8 Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Übersicht ECOG /WHO-Score und Karnofsky-Index-(Schmoll, Höffken & Possinger, 2006).....   | 32 |
| Tabelle 2: 5-Fluorouracil-/Folinsäure/ Oxaliplatin - FOLFOX4 (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006).....                                     | 38 |
| Tabelle 3: 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin - FOLFOX 6 (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006).....                                    | 38 |
| Tabelle 4: 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Cetuximab - FOLFOX-4+CETUXIMAB (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006).....               | 39 |
| Tabelle 5: 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Irinotecan - FOLFIRINOX (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006) .....                     | 39 |
| Tabelle 6: 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Cetuximab /Irinotecan - FOLFOXIRI+CETUXIMAB (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006) ..... | 39 |
| Tabelle 7: 5-Fluorouracil /Folinsäure (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006) .....   | 40 |
| Tabelle 8: 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Docetaxel - FLOT+Docetaxel (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006) .....                  | 40 |
| Tabelle 9: 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Cisplatin - FLOT+CISPLATIN (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006) .....                  | 40 |
| Tabelle 10: 5-Fluorouracil+Strahlentherapie 50,4 Gy in 28 Fraktionen - CAO/ARO/CAO-94 (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006).....            | 41 |
| Tabelle 11: 5-Fluorouracil / Oxaliplatin+Strahlentherapie - CAO/ARO/AIO-04,PETACC-6 (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006) .....             | 41 |
| Tabelle 12: 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Bevacizumab - FOLFOX-4+BEVACIZUMAB (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006) .....         | 44 |
| Tabelle 13: 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Avelumab - AVETUX-Protokoll (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006) .....                | 44 |
| Tabelle 14:5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Panitumumab - FOLFOX-4+PANITUMUMAB (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006) .....          | 44 |
| Tabelle 15: 5-Fluorouracil /Folinsäure /Oxaliplatin /Panitumumab - FOLFOX-6+PANITUMUMAB (Schmoll, Höffken & Possinger, 2006) .....         | 45 |
| Tabelle 16: Patientencharakteristika.....  | 52 |
| Tabelle 17: Bildungsstatus und Kariesprävalenz .....   | 57 |
| Tabelle 18: Übersicht Patienten mit Xerostomie fördernden Medikamenten und Anzeichen von Xerostomie .....                                  | 58 |
| Tabelle 19: Übersicht Patienten ohne Xerostomie fördernden Medikamenten und Anzeichen von Xerostomie .....                                 | 59 |
| Tabelle 20: Gesamtübersicht Patienten mit Xerostomie .....   | 59 |
| Tabelle 21: Übersicht Therapieregime der Studie.....   | 60 |

## 9 Abkürzungsverzeichnis

|            |  |
|------------|--|
| 5-FU       | 5-Fluorouracil   |
| ASCO       | American Society of Clinical Oncology                                  |
| ASO        | Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie                     |
| AK         | Antikörper   |
| AVETUX     | Kombinationstherapie mit Avelumab                                      |
| BMI        | Body-Mass-Index  |
| Bzgl.      | Bezüglich  |
| bzw.       | Beziehungsweise  |
| ca.        | circa, „ungefähr“  |
| CMV        | Cytomegalie-Virus  |
| COPD       | Chronische obstruktive Lungenkrankheit                                 |
| COX-Hemmer | Cyclooxygenase-Hemmer  |
| Ctx        | Chemotherapie  |
| cT4        | Tumor hat andere Organe befallen, mit CT bestätigt                     |
| DCF        | 5-FU, Cisplatin, Docetaxel-Regime                                      |
| DDP        | Diammildichlorplatin   |
| DEGRO      | Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie                               |
| DHFU       | Dihydrofluorouracil  |
| DNA        | Desoxyribonukleinsäure   |
| DNS        | Desoxyribonukleinsäure   |
| DPD        | Dihydropyrimidin-Dehydrogenase   |
| ECOG       | Eastern Cooperative Oncology Group                                     |
| E.coli     | Escherichia coli   |
| EGFR       | Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor [epidermal growth factor receptor] |
| EGFR-AK    | Epidermal growth factor receptor, spezifischer monoklonaler Antikörper |
| ESMO       | European Society for Medical Oncology                                  |
| et al.     | „und andere“   |
| etc.       | et cetera, „und die Übrigen“   |

|              |  |
|--------------|--|
| EZB          | Elektrische Zahnbürste   |
| FdUTP        | 5-Fluor-Deoxyuraciltriphosphat   |
| FLOT         | 5-FU, Folinsäure, Oxaliplatin, Docetaxel   |
| FLP          | 5-FU, Folinsäure, Cisplatin  |
| FOLFIRI      | 5-Fluoruracil, Folinsäure, Oxaliplatin, Irinotecan   |
| FOLFOX       | 5-Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin  |
| FOLFOXIRI    | 5-FU, Folinsäure, Oxaliplatin, Irinotecan, Cetuximab   |
| FOLFIRINOX   | 5-FU, Oxaliplatin, Folinsäure, Irinotecan  |
| FUFA         | 5-FU, Folinsäure, Oxaliplatin  |
| FUFOX        | 5-FU, Folinsäure, Oxaliplatin  |
| FUTP         | Fluorouraciltriphosphat  |
| GC-SF        | Granulozyten-Kolonie-stimulierender Wachstumsfaktor  |
| GDP          | Guanosindiphosphat   |
| GI           | Gastrointestinale  |
| GTP          | Guanosintriphopsphat   |
| HSV          | Herpes-Simplex-Virus   |
| IgG1         | Immunoglobulin G1  |
| IL           | Interleukin  |
| KGF          | Keratinozyten-Wachstumsfaktor  |
| KRK          | Kolorektales-Karzinom  |
| NaCl         | Natriumchlorid   |
| NCI          | National Cancer Institute  |
| NSAR         | Nichtsteroidale Schmerzmittel  |
| MASCC / ISOO | Multinational Association of Supportive Care in Cancer /International Society of oral Oncology |
| MASCC / ESMO | Antiemetic Guidelines, Multinational Association for Supportive Care in Cancer                 |
| mKRK         | metastasiertes kolorektales Karzinom   |
| MuHy         | Mundhygiene  |
| OM           | orale Mucositis  |
| PEG          | Perkutane endoskopische Gastrotomie  |

|              |  |
|--------------|--|
| PTA          | Polymixin, Tobramyxin, Amphotericin B      |
| RNA          | Ribonukleinsäure                           |
| RNS          | Ribonukleinsäure                           |
| R0 Resektion | Tumorentfernung im Gesunden                |
| TNF- α       | Tumornekrosefaktor-Alpha                   |
| TS           | Thymidylatsynthase                         |
| u.a.         | unter anderem                              |
| VEGF         | Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor   |
| VEGF-A       | Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A |
| VGS          | Viridans-Gruppe-Streptokokken              |
| VZV          | Varizella-Zoster-Virus                     |
| WHO          | Weltgesundheitsorganisation                |
| z.B.         | zum Beispiel                               |
| ZNS          | Zentralnervensystem                        |

## 10 Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Ober- / Unterkiefer FDI-Zahnschema (www.MedicalGraphics.de, 2020) ..... | 30 |
| Abbildung 2: Schleimhaut Intraoral (www.MedicalGraphics.de, 2020) .....              | 30 |
| Abbildung 3: Zungenbereich (www.MedicalGraphics.de) .....                            | 31 |
| Abbildung 4: Tumorarten.....   | 50 |
| Abbildung 5: Studienteilnehmer-Diagramm: Geschlecht.....                             | 51 |
| Abbildung 6: Altersverteilung der Studienteilnehmer .....                            | 51 |
| Abbildung 7: Verteilung MuHy Start 1. Zyklus CTX .....                               | 53 |
| Abbildung 8: Verteilung MuHy Start 2. Zyklus CTX .....                               | 54 |
| Abbildung 9: Verteilung MuHy Start 3. Zyklus CTX .....                               | 55 |
| Abbildung 10: Zahnnarztkontrollen.....   | 56 |

## 11 Anhang

### 11.1 Anamnesebogen Allgemein

|                                  |          |
|----------------------------------|----------|
| Teilnehmer ID                    | _____    |
| Geburtstag                       | _____    |
| Familienstand                    | _____    |
| Geschlecht                       | _____    |
| Befund                           | _____    |
| Schwangerschaft                  | ja /nein |
| Stillzeit                        | ja /nein |
| Bekannte Allergien               | _____    |
| Gewicht                          | _____    |
| Größe                            | _____    |
| BMI                              | _____    |
| Raucher [aktiv]                  | ja /nein |
| Raucher [inaktiv]                | ja /nein |
| Alkoholkonsum                    | _____    |
| Berufstätig                      | _____    |
| Schulabschluss                   | _____    |
| Vorerkrankungen                  | _____    |
| Medikamenteneinnahme             | _____    |
| Krebserkrankungen in der Familie | ja /nein |
| Grunderkrankung                  | _____    |
| GI-Tumor                         | _____    |
| Erstdiagnose Monat /Jahr         | _____    |
| Neutropenie                      | _____    |
| Chemotherapie Medikation         | _____    |
| Chemotherapie Protokoll          | _____    |
| Geplante Anzahl Zyklen           | _____    |
| Einnahme Antiemetika             | _____    |
| Einnahme Glukokortikoide         | _____    |

---

## 11.2 Anamnesebogen Oral

|  |          |
|--|----------|
| Teilnehmer ID  | _____    |
| Bewertung vor Start oder X-Tage nach erster Medikation | _____    |
| Zahnstatus   | _____    |
| Zahnstatusbewertung                                    | _____    |
| Gingivitis   | _____    |
| Parodontitis   | _____    |
| Foetor ex ore  | _____    |
| EGFR Hauttoxizität                                     | _____    |
| Zahnfleisch, Zustand                                   | _____    |
| Pilzinfektionen  | ja /nein |
| Bakterielle Infektion                                  | _____    |
| Mundhygiene  | _____    |
| MuHy Maßnahmen   | _____    |
| Beeinträchtigungen beim Sprechen                       | _____    |
| Schluckbeschwerden                                     | _____    |
| Mundtrockenheit  | _____    |
| Mundwinkelrhagaden                                     | _____    |
| Geschmacksstörung                                      | _____    |
| Schleimhautbrennen                                     | _____    |
| Zungenbrennen  | _____    |
| Appetitlosigkeit                                       | _____    |
| Übelkeit   | _____    |
| Erbrechen  | _____    |
| Essgewohnheiten  | _____    |
| Trinkgewohnheiten                                      | _____    |
| Lebensqualität   | _____    |
| Schweregrad OM nach WHO                                | _____    |
| Schmerzskala   | _____    |
| Schmerztherapie  | _____    |
| Unterstützende Therapie                                | _____    |

Antibiotische Therapie

---

### 11.3 Patiententagebuch

| <b>PATIENTENTAGEBUCH</b> |         |                      | BITTE AUSGEFÜLLT ZURÜCK AN DIE EVA ROSEmann, DANKE! |  |                    |
|--------------------------|---------|----------------------|---|--|--------------------|
| Name, Vorname:           |         |                      |   | <th></th>  |                    |
| Geburtsdatum:            |         |                      |   | <th></th>  |                    |
|                          | JA/NEIN | SEIT WANN<br>(Datum) | SCHWEREGRAD<br>(0-10)                               | LINDERUNG DURCH  | BESSERUNG, AB WANN |
| Schmerzen                |         |                      |   |  |                    |
| Brennen                  |         |                      |   |  |                    |
| Geschmacksänderung       |         |                      |   |  |                    |
| Blutung                  |         |                      |   |  |                    |
| Appetitlosigkeit         |         |                      |   |  |                    |
| Erbrechen                |         |                      |   |  |                    |
| Übelkeit                 |         |                      |   |  |                    |
| Trockener Mund           |         |                      |   |  |                    |
| Schluckbeschwerden       |         |                      |   |  |                    |
| Probleme beim Sprechen   |         |                      |   |  |                    |
| Probleme beim Essen      |         |                      |   |  |                    |
| Probleme beim Trinken    |         |                      |   |  |                    |
| Sonstiges                |         |                      |   |  |                    |
|                          |         |                      |   | 0(keine Beschwerden )-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10 ( unerträglich) |                    |

## 11.4 Medikation

### 11.4.1 Salol N Mundwasser zur oralen Anwendung

100ml Lösung enthalten:

Anisöl 80mg,

Kümmelöl 80mg,

Zimtöl: 160mg,

Nelkenöl 160mg,

Pfefferminzöl 160mg,

Farbstoff E124,

Ethanol 70% zu 100ml,

Zur Mundspülung und zum Gurgeln ca. 10 Tropfen auf ein Glas Wasser.

Lagerung bei Raumtemperatur

Apothekenpflichtig

Hergestellt am:

Verwendbar bis:

Ch.B.:

Verfall beachten!

Krankenhausapotheke Schwabing, Kölner Platz 1, 80804 München

### 11.4.2 Tantum Verde

#### Gebrauchsinformation: Information für Anwender

#### Tantum Verde® 1,5mg /ml Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle

##### Benzydaminhydrochlorid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen. Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach Anweisung Ihres Arztes oder Apothekers an.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen Rat benötigen.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Wenn Sie sich nach 3 Tagen nicht besser oder gar schlechter fühlen, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tantum Verde und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tantum Verde beachten?
3. Wie ist Tantum Verde anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tantum Verde aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

##### 1. Was ist Tantum Verde und wofür wird es angewendet?

Tantum Verde ist ein entzündungshemmendes Mittel [Antiphlogistikum] für Mund und Rachen. Tantum Verde enthält Benzydamin, welches zur symptomatischen Behandlung von Schmerzen und Reizungen im Mund- und Rachenraum angewendet wird.

Tantum Verde ist eine gebrauchsfertige Lösung und wird unverdünnt zum Spülen oder Gurgeln im Mund- und Rachenraum verwendet. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle sind nur einige Tage für die Behandlung der akuten Entzündungszeichen mit Tantum Verde erforderlich.

Wenn Sie sich nach 3 Tagen nicht besser oder gar schlechter fühlen, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

##### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tantum Verde beachten?

Tantum Verde darf nicht angewendet werden,

wenn Sie allergisch gegen Benzydamin, Methyl-4-hydroxybenzoat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

##### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Tantum Verde anwenden oder wenn diese Beschwerden auftreten:

– wenn Sie unter Asthma leiden oder gelitten haben;

– wenn Sie gegen Acetylsalicylsäure oder andere schmerz- oder entzündungshemmende Arzneimittel, die nichtsteroidale Antiphlogistika genannt werden, überempfindlich sind;

–wenn innerhalb von 3 Tagen die Schmerzen in Mund oder Hals schlimmer werden oder keine Besserung eintritt, Fieber oder andere Symptome auftreten.

#### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel kann auch von Kindern und Jugendlichen angewendet werden. Anwendung von Tantum Verde zusammen mit anderen Arzneimitteln informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

#### **Anwendung von Tantum Verde zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Nahrungsmittel und Getränke haben keinen Einfluss auf die Wirksamkeit dieses Arzneimittels.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Er wird dann entscheiden, ob Sie Tantum Verde anwenden sollten.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Tantum Verde beeinträchtigt Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nicht.

Tantum Verde enthält Alkohol

Dieses Arzneimittel enthält 10 Vol.-% Alkohol.

#### **3. Wie ist Tantum Verde anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich [morgens und abends nach den Mahlzeiten] 15ml [1 Esslöffel].

Bei Entzündungen in der Mundhöhle wird 20 - 30 Sekunden lang gespült und bei Entzündungen im Rachenraum gegurgelt.

Häufigere Anwendungen [bis zu 5-mal täglich] bei starken Schmerzen sind unbedenklich.

#### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist unbedenklich, sofern diese bereits mit der Lösung spülen oder gurgeln können.

#### **Wenn Sie eine größere Menge Tantum Verde angewendet haben, als Sie sollten**

Überdosierungen sind bei bestimmungsgemäßem Gebrauch nicht zu erwarten, Vergiftungen sind nur möglich, wenn größere Mengen Tantum Verde verschluckt werden. In sehr seltenen Fällen sind jedoch bei Kindern nach Einnahme von sehr großen Mengen des Wirkstoffs Benzylamin [entsprechend 200ml Tantum Verde] Erregung, Schweißausbrüche, Zittern und Erbrechen, Unruhe, Krämpfe und Störungen in der Koordination von Bewegungsabläufen [Ataxie] aufgetreten. Wenn Sie eine übermäßige Menge des Arzneimittels eingenommen haben oder versehentlich große Mengen des Arzneimittels verschluckt haben, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Wenn Sie die Anwendung von Tantum Verde vergessen haben**

Sollten Sie zu wenig Tantum Verde angewendet haben, kann sich die Zeit bis zum Wirkungseintritt verlängern. Der Behandlungserfolg kann in diesem Fall aber auch ganz ausbleiben.

Haben Sie die Anwendung von Tantum Verde einmal vergessen, machen Sie bitte mit der Behandlung wie empfohlen weiter, ohne die Anwendungshäufigkeit oder die Dosis zu erhöhen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

#### **Gelegentliche Nebenwirkungen** [kann bei bis zu 1 von 100 Patienten auftreten]:

Rötung oder Sonnenbrand aufgrund erhöhter Empfindlichkeit der Haut gegen Sonnenlicht.

#### **Seltene Nebenwirkungen** [kann bei bis zu 1 von 1.000 Patienten auftreten]:

Mundbrennen und Mundtrockenheit. Wenn dies bei Ihnen auftritt, trinken Sie schluckweise ein Glas Wasser, um den Effekt zu verringern.

#### **Sehr seltene Nebenwirkungen** [kann bei bis zu 1 von 10.000 Patienten auftreten]:

Plötzliche Schwellung im Mund- und Rachenraum oder der Schleimhäute [Angioödem]. Schwierigkeiten beim Atmen [Laryngospasmus].

#### **Nicht bekannt** [Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar]:

Allergische Reaktionen [Überempfindlichkeit]

Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion [anaphylaktischer Schock], können umfassen Atemnot [Schwierigkeiten beim Atmen], Brustschmerz, Brustente, Schwindel, Schwächegefühl, starker Juckreiz der Haut, tastbare Knoten auf der Haut, Schwellung des Gesichtes, der Lippen, der Zunge und /oder der Kehle und potenziell lebensbedrohlich sein.

Methyl-4-hydroxybenzoat kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch mit zeitlicher Verzögerung, hervorrufen.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### **5. Wie ist Tantum Verde aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

#### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

Was Tantum Verde enthält

Der Wirkstoff ist: Benzylaminhydrochlorid. 1ml Lösung enthält 1,5mg Benzylaminhydrochlorid, entsprechend 1,34mg Benzylamin.

Die sonstigen Bestandteile sind: Methyl-4-hydroxy-benzoat [Ph.Eur.], Ethanol 96% [v/v], Glycerol, Natriumhydrogencarbonat, Polysorbat 20, Saccharin, gereinigtes Wasser, Minz-Aroma, Chinolingelb 70% [E104], Patentblau V 85% [E131].

#### **Wie Tantum Verde aussieht und Inhalt der Packung**

Tantum Verde ist eine klare, grüne Lösung in einer farblosen Glasflasche mit Schraubverschluss.

Packungen mit 120ml und 240ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.

Viale Amelia 70

00181 Rom

Italien

**Mitvertreiber**

Angelini Pharma Österreich GmbH  
Brigittenauer Lände 50-54  
1200 Wien  
Österreich  
Tel.: 0080042762727

**Hersteller**

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.  
Via Vecchia del Pinocchio 22  
60131 Ancona  
Italien  
Istituto de Angeli S.r.L.  
Loc. Prulli 103/c  
50066 Reggello [FI]  
Italy  
Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Dezember 2017.

### 11.4.3 Octenidol

**Unser Plus**

- zur Dekontamination von unerwünschten Keimen
- keine Verfärbung der Zähne<sup>1</sup>
- chlorhexidinfrei

**Anwendungsgebiete**

- bei eingeschränkter Mundhygienefähigkeit
- zur Unterstützung der Mundhygiene vor und nach parodontal- und oral-chirurgischen Eingriffen
- zur Vermeidung und Vorbeugung von Mundgeruch
- zur Bekämpfung von geruchsbildenden Bakterien im Mundraum

**Anwendungshinweise**

Den Mund je nach Bedarf 2 - 3 mal täglich mit ca. 15 ml Mundspül-Lösung ca. 30 Sekunden spülen.  
Nicht schlucken, Essen und Trinken ist unmittelbar nach der Anwendung möglich.  
Nicht für Kinder unter 3 Jahren geeignet.

# octenidol®

## Produktdaten

### Zusammensetzung:

Aqua, PEG-40 Hydrogenated Castor Oil, Glycerin, Aroma, Sodium Gluconate, Sucralose, Octenidine HCL, Citric Acid, BHT.  
Nicht über 25 °C lagern, vor Frost schützen.

### Chemisch-physikalische Daten

|            |                              |
|------------|------------------------------|
| Dichte     | ca. 1,0 g/cm3 / 20 °C        |
| Farbe      | fast farblos                 |
| Flammpunkt | > 100 °C / Methode: ISO 2719 |
| Form       | flüssig                      |
| pH         | ca. 4 / 20 °C / (unverdünnt) |

## Bestellinformation

| Artikel                   | Lieferform | Art.-Nr. |
|---------------------------|------------|----------|
| octenidol -INT- 60 ml FL  | 15/Karton  | 113410   |
| octenidol -INT- 250 ml FL | 10/Karton  | 113408   |

## Umweltinformation

schülke stellt seine Produkte nach fortschrittlichen, sicheren und umweltschonenden Verfahren wirtschaftlich und unter Einhaltung hoher Qualitätsstandards her.

## Gutachten und Information

Einen Überblick zum Produkt finden Sie im Internet unter [www.schuelke.com](http://www.schuelke.com).

Für individuelle Fragen:

Customer Care

Telefon: +49 40 52100-666

E-Mail: [info@schuelke.com](mailto:info@schuelke.com)

<sup>1</sup> bzgl. Verfärbung der Zähne: Eine Studie mit 53 Probanden hat gezeigt, dass 94% der Probanden nach 4-wöchiger Anwendung keine Verfärbung aufwiesen. Messverfahren: Vital Skala

## 12 Danksagung

Ein großer Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. med. Meinolf Karthaus für die Bereitstellung meines Themas und für die sehr nette und gute Betreuung in der gesamten Zeit meiner Doktorarbeit. Außerdem danke ich sehr Herrn Prof. Dr. Sebastian Stintzing für die Betreuungsübernahme und die Unterstützung bei der Anmeldung der Doktorarbeit.

Mein Dank geht darüber hinaus an die zahlreichen Ärzte der Hämatologie und Onkologie Abteilung der München Klinik Neuperlach, die bei allen Fragen stets hilfsbereit waren und an alle Patienten, die sich für diese Studie bereit erklärt haben.

## 13 Curriculum vitae