

Bachelorthesis zur Erreichung des FH-Diploms als Bachelor
HES-SO in Nursing Science

Hochschule Gesundheit Valais Wallis Studiengang Pflege

**Wirksamkeit der Applikationsformen von Kryotherapie
als Pflegeintervention bei Chemotherapie-induzierter
Mukositis**

Systematische Literaturreview

Erarbeitet von:

Hutter Caroline

Sandstrasse 23

3931 Lalden

carohut@bluewin.ch

Kurs:

Bachelor 10

Unter Begleitung von:

Rothe Sabine

FH Dozentin/MAS

Ort und Datum:

Lalden, 22. Juli 2013

"Zwei Dinge sind zu unserer Arbeit nötig: Unermüdliche Ausdauer und die Bereitschaft, in etwas viel Zeit zu investieren.“

Albert Einstein

Herzlichen Dank

Sabine Rothe, für die fachkompetente und kollegiale Zusammenarbeit, Begleitung und Unterstützung während dem Erstellen der systematischen Literaturreview.

Meiner Familie und meinen Freunden, für ihre Geduld, ihre motivierende Haltung und ihre Unterstützung.

Carola Berchtold, für die inhaltliche Überprüfung dieser Arbeit.

Selbstverständlich stehen alle Personenbezeichnungen sowohl für das weibliche als auch für das männliche Geschlecht.

Zusammenfassung

Problembeschreibung: Onkologische Erkrankungen stellen ein globales Problem dar und sind übergeordnete Begriffe für eine umfangreiche Gruppe von Erkrankungen, die jeden Teil unseres Körpers betreffen könnten. Zur Standardtherapie bei onkologischen Erkrankungen zählt die Chemotherapie, eine Behandlung mit Zytostatika. Es existieren über 200 verschiedene Zytostatika, die in ihrer Aggressivität variieren. Zytostatika gelten als Zerstörer von wachstumsaktiven Zellen, die alle Zellen angreifen, die sich in der Teilung befinden und hemmen damit ihr Wachstum relativ unkontrolliert. Schätzungsweise 40% der mit Zytostatika behandelten Patienten leiden unter einer Mukositis und der damit verbundenen beeinträchtigenden Mundschleimhaut. Zur Therapie der oralen Mukositis existiert eine Vielzahl von verschiedenen Interventionen. Die Kryotherapie ist eine Kälteapplikation, die von der Pflege übernommen wird. Das Ziel dieser Intervention ist, durch das Lutschen von Eistabletten oder Eiswürfel eine lokale Vasokonstriktion herbeizuführen. Es gibt verschiedene Applikationsformen der Kryotherapie. Sie kann als Monotherapie, Kombinationstherapie mit Medikamenten oder Aromen angewandt werden oder sich in der Dauer unterscheiden.

Ziel: Das Ziel der vorliegenden systematischen Literaturreview ist es, den aktuellen Forschungsstand zum Thema der verschiedenen Applikationsformen von Kryotherapie bei Chemotherapie-induzierter Mukositis und der damit verbundenen beeinträchtigten Mundschleimhaut aufzuzeigen. Die daraus resultierenden Ergebnisse sollen zur Verbesserung der evidenzbasierten Pflege beitragen und damit Pflegeinterventionen bestätigen und darlegen.

Methode: Die Forschungsfrage wurde mittels einer systematischen Literaturreview beantwortet. Die systematische Suche erfolgte in drei pflegerelevanten und themenspezifischen Datenbanken: PubMed, CINAHL und Cochrane. Mit klar definierten Ein- und Ausschluss-kriterien wurden acht relevante Ergebnisse für die systematische Analyse gefunden.

Ergebnisse: In sieben Studien konnte eine signifikante Reduzierung des Schweregrades der Mukositis aufgrund der Applikationsformen von Kryotherapie nachgewiesen werden. In einer Studie konnte ebenfalls eine Reduzierung ermittelt werden, jedoch waren die Ergebnisse nicht signifikant.

Schlussfolgerung: Eine allgemein gültige Wirksamkeit der Applikationsformen von Kryotherapie bei Chemotherapie-induzierter Mukositis konnte nicht nachgewiesen werden. Dies wurde durch die verschiedenen Applikationsformen und die unterschiedliche Dauer erschwert. Trotzdem erwies sich die Kryotherapie als mehrheitlich signifikant wirksame Pflegeintervention zur Reduzierung des Schweregrades der Chemotherapie-induzierten Mukositis.

Key words: „Cancer“ „Cold Therapy“ "Cryotherapy" "Mucositis" "Stomatitis" "Chemotherapy" "Chemotherapy, Adjuvant"

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Problembeschreibung.....	1
1.2 Fragestellung.....	3
1.3 Zielsetzung	3
2. Theoretischer Rahmen.....	5
2.1 Onkologische Erkrankungen.....	5
2.1.1 Definition.....	5
2.1.2 Risikofaktoren für onkologische Erkrankungen	5
2.1.3 Prävention und Früherkennung.....	6
2.1.4 Pathophysiologie maligner Tumoren.....	6
2.1.5 Einteilung und Klassifikation maligner Tumoren.....	7
2.1.6 Diagnostik.....	8
2.1.7 Symptome	8
2.1.8 Therapieziel und Tumorbehandlung.....	8
2.1.9 Nebenwirkungen der Therapien.....	9
2.2 Chemotherapie-induzierte Mukositis.....	10
2.2.1 Definition.....	10
2.2.2 Formen und Epidemiologie	10
2.2.3 Ursachen und Risikofaktoren	10
2.2.4 Anatomische und physiologische Grundlagen.....	11
2.2.5 Pathophysiologie Mukositis.....	11
2.2.6 Symptome	12
2.2.7 Messinstrumente	12
2.2.8 Folgen.....	15
2.2.9 Behandlung	15
2.3 Kryotherapie	16

3. Methodenbeschreibung	17
3.1 Forschungsdesign	17
3.2 Datensammlung	18
3.3 Datenauswahl.....	19
3.4 Datenanalyse	19
4. Ergebnisse.....	20
4.1 Merkmale der analysierten Studien.....	20
4.2 Beschreibung der analysierten Studien	23
4.3 Hauptergebnisse	29
4.4 Qualität/Glaubwürdigkeit der Studien.....	36
5. Diskussion	37
5.1 Diskussion der Merkmale der analysierten Studien	37
5.2 Diskussion der Ergebnisse	40
5.3 Diskussion der Qualität/Glaubwürdigkeit.....	43
5.4 Kritische Würdigung.....	45
6. Schlussfolgerung	48
6.1 Empfehlungen für die Pflegepraxis	48
6.2 Empfehlungen für die Pflegeausbildung.....	49
6.3 Empfehlungen für die Pflegeforschung	49
7. Literaturverzeichnis.....	
8. Anhang.....	
Anhang A: Abkürzungsverzeichnis.....	
Anhang B: Ergebnisse der Suchstrategie.....	
Anhang C: Liste der eingeschlossenen Studien anhand der Einschlusskriterien.....	
Anhang D: Liste der ausgeschlossenen Studien anhand der Ausschlusskriterien.....	
Anhang E: Zusammenfassung der analysierten Studien.....	
Anhang F: Einteilung des Evidenzgrades nach Fineout-Overholt et al. (2005).....	
Anhang G: Beurteilung der Qualität der analysierten Studien.....	
9. Authentizitätserklärung.....	

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Grundelemente der Tumorklassifikation	7
Tabelle 2: Histologische Tumorklassifikation	7
Tabelle 3: Entzündungsprozess nach S. Sonis (2004).....	12
Tabelle 4: Assessment Instrument nach OAG	13
Tabelle 5: Assessment Instrument nach WHO	14
Tabelle 6: Assessment Instrument nach CTCAE	14
Tabelle 7: Suchstrategie	18
Tabelle 8: Datenauswahl	19
Tabelle 9: Überblick der analysierten Studien anhand der gebildeten Kategorien	26
Tabelle 10: Überblick der analysierten Studien anhand der gebildeten Kategorien.....	32
Tabelle 11: Gesamtqualität der analysierten Studien.....	36
Tabelle 12: Abkürzungen.....	
Tabelle 13: Ergebnisse der Suchstrategie.....	
Tabelle 14: Liste der Einschlusskriterien.....	
Tabelle 15: Liste der eingeschlossenen Studien anhand der Einschlusskriterien.....	
Tabelle 16: Liste der Ausschlusskriterien.....	
Tabelle 17: Liste der ausgeschlossenen Studien anhand der Ausschlusskriterien.....	
Tabelle 18: Einteilung des Evidenzgrades.....	
Tabelle 19: Qualitätsbeurteilungsbogen – Glaubwürdigkeit.....	

1. Einleitung

1.1 Problembeschreibung

Onkologische Erkrankungen stellen ein globales Problem dar und sind nach den Herz- und Kreislauferkrankungen die zweithäufigste Todesursache (Schwarz, 2011). Im Jahr 2008 sind schätzungsweise 12.8 Millionen Menschen onkologisch erkrankt. Die 5-Jahres-Prävalenz betrug knapp sechs Millionen und jährlich sind über eine Million Neuerkrankungen aufgetreten. 7.6 Millionen Menschen sind 2008 wegen einer onkologischen Erkrankung gestorben (Globocan, 2008; WHO, 2012). Weltweit verursachen Tumorerkrankungen Kosten zwischen 300-400 Milliarden US-Dollar (Kath & Hartmann, 2005). In der Schweiz lag die 5-Jahres-Prävalenz 2011 bei 108'271, die jährliche Inzidenz bei 35'911 und die Mortalität bei 15'591 Fällen. Die häufigste onkologische Erkrankung bei Männern ist das Prostatakarzinom und bei Frauen das Mammakarzinom, wobei die häufigste Todesursache bei Männern das Lungenkarzinom, bei Frauen das Mammakarzinom ist (Krebsliga, 2012).

„Onkologische Erkrankungen“ ist ein übergeordneter Begriff für eine umfangreiche Gruppe von Erkrankungen, die jeden Teil unseres Körpers betreffen können und wird als eine unkontrollierte Zellvermehrung und Zellverteilung im Körper definiert. (WHO, 2012). Schwarz (2011) spricht von einer onkologischen Erkrankung, sobald die Neubildung von Körperzellen ausser Kontrolle gerät. Onkologische Erkrankungen entstehen durch die rasche Vermehrung von abnormen Zellen, das heisst, durch die Störung des Zellerbgutes funktioniert die normale Zellteilung nicht mehr. Kann die genmanipulierte Zelle nicht mehr repariert werden, teilt sich diese fehlgesteuerte Zelle weiter und vermehrt sich. Daraus entsteht mit der Zeit ein Tumor (Krebsliga, 2012; Schröter & Lanz, 2009). Bei Tumoren wird zwischen benignen und malignen unterschieden. Benigne Tumore kopieren meist das Gewebe, aus welchem sie entstehen. Sie wachsen langsamer, haben klare Grenzen und beschränken sich oft auf das betroffene Organ. Metastasen bildet diese Form sehr selten. Maligne Tumore ähneln oft nicht mehr dem Primärtumor. Je mehr sich die entartete Zelle von der Ursprungszelle differenziert, desto maligner ist der Tumor. Diese wachsen schneller, haben keine klaren Grenzen mehr, zerstören benachbarte Organe und infiltrieren das umliegende Gewebe und dringen in Blut- und Lymphgefässe ein (Schwarz, 2011).

Eine Vielzahl der auslösenden Faktoren für eine onkologische Erkrankung ist unbekannt. Fest steht, dass unter anderem Genetik, Umwelteinflüsse und Lebensstil das Risiko zur Entwicklung einer onkologischen Erkrankung erhöhen. Tabakrauch, Alkohol, Übergewicht, eine unausgewogene Ernährung, Bewegungsmangel, Abgase von Verbrennungsmotoren, Pilz-gifte, UV-Strahlen der Sonne, Radioaktivität und Viren sind wissenschaftlich als krebs-erregende Risikofaktoren bewiesen (Schwarz, 2011; Schröter & Lanz, 2009). Laut dem Bundesamt für Statistik (2008) ist auch das Alter ein wesentlicher Risikofaktor. Onkologische

Erkrankungen können in jedem Alter auftreten, am häufigsten erkranken jedoch Männer zwischen 70-74 und Frauen zwischen 75-79.

Die Therapie einer onkologischen Erkrankung basiert auf drei Säulen. Chirurgie, Radiologie und Medikamentenapplikation. Bei der medikamentösen Therapie gibt es eine grosse Auswahl an Medikamente. Hauptsächlich wird zwischen Chemotherapie, Antihormontherapie, zielgerichtete Therapien und Immuntherapie unterschieden. Die Chemotherapie, eine Behandlung mit Zytostatika, zählt unter anderem zur Standardbehandlung von onkologischen Erkrankungen. Es existieren über 200 verschiedene Zytostatika, die in ihrer Aggressivität variieren. Zytostatika gelten als Zerstörer von wachstumsaktiven Zellen, das heisst, sie greifen alle Zellen an, die sich in der Teilung befinden und hemmen damit ihr Wachstum relativ unkontrolliert. Es werden nicht nur manipulierte, kranke und schnellwachsende Zellen destruiert, sondern auch gesunde Zellen, die sich in der Zellteilung befinden. Diese Zytostatika-wirkung auf alle sich teilenden Zellen begründen die Chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen, so zum Beispiel die Mukositis, deren Pathogenese als komplexer Vorgang beschrieben wird. Zytostatika setzen Sauerstoffradikale aus, die die DNA des Epithels schädigen (Schröter & Lanz, 2009; Hartmann, 2003). Das Ausmass und der Schweregrad der Chemotherapie-induzierten Mukositis wird durch das verwendete Zytostatika, dessen Dosierung und Applikationsart, bestimmt. Weiter spielen die patientenspezifischen Prädispositionen eine wichtige Rolle (Rost & Riemann, 2008). Hartmann (2003) weist darauf hin, dass schätzungsweise 40% der mit Zytostatika behandelten Patienten unter einer Mukositis und der damit verbundenen beeinträchtigenden Mundschleimhaut leiden.

Rost und Riemann (2008) ergänzen, dass die Inzidenz bei der konventionellen Chemotherapie in Abhängigkeit von den verwendeten Substanzen 5-30% und bei Hochdosis-Chemotherapien über 90% betragen kann. Bei bis zu 20% der Fälle besteht eine Mukositis dritten bis vierten Grades, so dass dadurch die Lebensqualität des Patienten massiv eingeschränkt ist. Daraus resultiert oft eine Dosisreduktion der Chemotherapie oder gar der Therapieabbruch. Weiter geht die Mukositis mit enormen Schmerzen einher, wodurch die Nahrungsaufnahme beeinträchtigt wird (Rost & Riemann, 2008). Auch Doerr, Groetz, Hartmann und Riesenbeck (2007) beschreiben massive Nebenwirkungen der Chemotherapie-induzierten Mukositis, die den Allgemeinzustand und die Lebensqualität der Patienten signifikant beeinträchtigen. Die Mukositis stellt zusätzlich einen wesentlichen Kostenfaktor dar, weil jeder Spitalaufenthalt um circa zehn Tage verlängert wird und somit jeder Therapie-zyklus mit Mukositis bis zu 3500 US-Dollar mehr kostet (Elting, et al., 2003).

Zur Therapie der oralen Mukositis existiert eine Vielzahl von verschiedenen Interventionen. Unabdingbar ist eine adäquate Schmerztherapie der Mukositis, wobei bei leichten Formen örtlich wirkende Analgetika und bei schwerem Verlauf eine patientenkontrollierte Analgesie

mit Morphin eingesetzt wird (Rost & Riemann, 2008). Weitere medikamentöse Therapien sind antimikrobielle Massnahmen, eine gezielte Antibiose oder die Benzydamin-Applikation, ein nichtsteroidales Medikament, welches analgetisch, anästhetisch, antiinflammatorisch und antiseptisch wirkt (Doerr et al., 2007). Neben diesen medikamentösen Interventionen existieren auch nichtmedikamentöse wie professionelle Zahn- und Mundhygiene, damit Mukositis und vor allem deren klinische Konsequenz deutlich reduziert werden kann oder die Kryotherapie, eine Kälteapplikation, die auch prophylaktisch angewandt werden kann. Die Kryotherapie wird von der Pflege übernommen (McCloskey & Bulechek, 2000). Das Ziel dieser Intervention ist, durch das Lutschen von Eistabletten oder Eiswürfeln eine lokale Vasokonstriktion herbeizuführen. Dadurch wird bei der Chemotherapie die Anflutung der Zytostatika vermindert. Es gibt verschiedene Applikationsformen der Kryotherapie. Sie kann als Monotherapie angewendet werden, als Kombinationstherapie mit Medikamenten oder Aromen oder sich in der Dauer unterscheiden. Weiter werden durch die lokale Kühlung Schmerz-zustände vermindert, ähnlich wie bei einer Lokalanästhesie (Doerr et al., 2007).

In der Literatur wird die Kryotherapie zur Behandlung von Chemotherapie-induzierter Mukositis bereits beschrieben. Jedoch wird diese Methode sehr kontrovers diskutiert. Hermann (2009) beschreibt die Kryotherapie in seinem Fachartikel als eine gut abgesicherte Methode zur Gewebetemperatursenkung und Vasokonstriktion, wogegen Migliorati, Oberle-Edward und Schubert (2006) in ihrer Literaturreview betonen, dass es unabdingbar ist, weiter zu forschen, um eine Signifikanz nachweisen zu können. Aufgrund dieser unterschiedlichen Resultate und des Fehlens einer systematischen Literaturreview wird die Autorin eine aktuelle deutsche systematische Literaturreview zum Thema Wirksamkeit der Kryotherapie auf Chemotherapie-induzierte Mukositis verfassen.

1.2 Fragestellung

Wie wird die Wirksamkeit der Applikationsformen von Kryotherapie bei Chemotherapie-induzierter Mukositis und der damit verbundenen beeinträchtigten Mundschleimhaut in der wissenschaftlichen Literatur bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen beschrieben?

1.3 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden systematischen Literaturreview ist es, den aktuellen Forschungsstand zum Thema der verschiedenen Applikationsformen von Kryotherapie bei Chemo-therapie-induzierter Mukositis und der damit verbundenen beeinträchtigten Mundschleimhaut aufzuzeigen. Die daraus resultierenden Ergebnisse sollen zur Verbesserung der evidenz-basierten Pflege beitragen und damit Pflegeinterventionen bestätigen und darlegen. Weiter sollen die Ergebnisse für das Pflegepersonal zugänglich gemacht werden. Evidence-based Nursing bedeutet, dass die Pflege auf wissenschaftlichen

Erkenntnissen begründet ist. Somit wird der Pflegepraxis eine bestmögliche wissenschaftlich fundierte Grundlage geschaffen. Die daraus entstandenen wissenschaftlich begründeten Interventionen ermöglichen eine wissenschaftlich fundierte, patientenorientierte und individuelle Pflege (Schlömer, 2000; Mayer, 2011). Ausserdem muss nach dem Bundesgesetz über die Krankenversicherung die Wirkung einer Behandlung nach wissenschaftlicher Methode nachgewiesen sein (Schweizerische Eidgenossenschaft, 2012).

2. Theoretischer Rahmen

Im theoretischen Rahmen wird auf die folgenden drei Hauptkonzepte onkologische Erkrankungen, Chemotherapie-induzierte Mukositis und die damit verbundene beeinträchtigte Mundschleimhaut und Kryotherapie näher eingegangen.

2.1 Onkologische Erkrankungen

2.1.1 Definition

Die WHO (2012) definiert onkologische Erkrankungen als einen übergeordneten Begriff für eine Vielzahl von Erkrankungen. Jeder Teil unseres Körpers kann davon befallen werden. Ein bestimmendes Merkmal für onkologische Erkrankungen ist die rapide Bildung von abnormen Zellen. Diese entartete Zellen können sich nicht mehr von alleine reparieren und können das umliegende Gewebe infiltrieren oder streuen sich weiter und verteilen sich über andere Organe.

Die Krebsliga Schweiz (2012) konkretisiert, dass onkologische Erkrankungen ein Sammelbegriff für verschiedene Krankheiten mit gemeinsamen Merkmalen ist. Primär vermehren sich ursprüngliche Gewebszellen unkontrolliert und werden zu onkologisch erkrankten Zellen. Ein weiteres Merkmal ist die Infiltrierung der onkologisch erkrankten Zelle in gesundes Gewebe, wo es geschädigt wird. Schliesslich können sich diese entarteten Zellen von ihrem Entstehungsort lösen und in anderen Körperregionen und Organen Metastasen bilden.

Schröter und Lanz (2009) verweisen darauf hin, dass onkologische Erkrankungen Gewebswucherungen sind, die benign oder malign sein können. Benigne Tumore können das benachbarte Gewebe lediglich verdrängen, wobei maligne Tumore durch Infiltrierung das umliegende Gewebe zerstören können.

2.1.2 Risikofaktoren für onkologische Erkrankungen

Der Bau- und Teilungsplan einer Zelle kann sich plötzlich krankhaft verändern. Eine bedeutende Rolle bei der Entstehung von onkologischen Erkrankungen spielen äussere Einflüsse wie Genetik, Lebensstil, Ernährung, Strahlen, Schadstoffe, Viren und das natürliche Altern. Das Erkrankungsrisiko lässt sich jedoch bei einigen Arten der onkologischen Erkrankungen senken, indem man einen gesunden Lebensstil pflegt, sich gesund ernährt, sich oft bewegt, nicht raucht und Alkohol nur mässig konsumiert. Trotzdem ist dies keine Garantie nicht onkologisch zu erkranken, denn bei vielen onkologischen Erkrankungsarten bleiben die meisten Ursachen unbekannt. Deshalb wird immer wieder die Wichtigkeit von Früherkennung und Prävention betont, um Risikofaktoren zu minimieren (Schröter & Lanz, 2009; Margulies, Kroner, Gaisser, & Bachmann-Mettler, 2010).

2.1.3 Prävention und Früherkennung

Um einer onkologischen Erkrankung vorzubeugen und diese früh zu erkennen, ist die Prävention relevant. Darunter versteht man, dass die Entstehung einer Erkrankung durch geeignete Interventionen verhindert werden soll. Prävention wird in primäre, sekundäre und tertiäre eingeteilt. Unter primärer Prävention versteht man, dass bekannte und wesentliche Risikofaktoren wie Zigaretten- und Alkoholkonsum, Ernährungsgewohnheiten und Übergewicht, Infektionen und Strahleneinwirkungen vermieden werden. Die sekundäre Prävention befasst sich mit der Tumorfrüherkennung in Form von individueller oder als organisierter Reihenuntersuchung. Die tertiäre Prävention zielt darauf hin, dass Rückfälle und Folge-schäden bereits eingetretener Krankheiten vermieden werden (Margulies et al., 2010).

2.1.4 Pathophysiologie maligner Tumoren

Viele Zellen unseres Körpers teilen sich ständig. Durch diese Fähigkeit wird eine kontinuierlichen Neubildung des entsprechenden Zelltyps oder Gewebes bewirkt. Diese ständige Erneuerung erfolgt nach einem strikten Ablauf, dem so genannten Zellzyklus, bei dem die Zelle durch Wachstumssignale von aussen zur Teilung angeregt wird. Somit findet eine Verdoppelung der Erbsubstanz DNA im Zellkern statt. Während der eigentlichen Zellteilung trennen und teilen sich die doppelten Chromosomen, damit anschliessend zwei Tochterzellen entstehen. Zwischen den Zellzyklen befinden sich die Zellen in der Ruhephase und führen die für sie typische Funktion aus (Margulies et al., 2010).

Der oben beschriebene Zellzyklus wird von einem komplexen Zusammenspiel äusserer und innerer Signale gesteuert. Intrazelluläre Signale, wie die zyklusbeschleunigenden oder zyklushemmenden Stoffe sind für die Entwicklung von malignen Tumoren bedeutsam. Zyklusbeschleunigende Faktoren, sogenannte Zykline, aktivieren die Verdoppelung der DNA. Zu den zyklushemmenden Stoffen gehören Inhibitoren, die den Übergang der Zelle von einer Zellzyklusphase in die nächsten steuern und somit eine bremsende Wirkung haben. Diese Bremswirkung ist eine sehr wichtige Funktion, vor allem dann, wenn ein DNA-Schaden besteht und die Fortsetzung des Zellzyklus gehindert werden muss. Zusätzlich sind die Inhibitoren als sogenannte Checkpoints tätig. Sie kontrollieren jeden Schritt der Zellteilung und stoppen bei allfälligen Schäden den Zyklus. Nach Möglichkeiten wird der Defekt repariert. Gelingt die Reparatur nicht, leiten die Inhibitoren die Apoptose ein.

Bei vielen malignen Tumoren beeinflussen die zyklusbeschleunigenden oder zyklushemmenden Stoffe die Entstehung. Es ist somit naheliegend, dass die Überproduktion von Zykline zur Weiterentwicklung von malignen Tumoren beitragen, vor allem dann, wenn die bremsenden Signalstoffe durch die Mutation inaktiviert wurden (Margulies et al., 2010).

Die Entstehung eines malignen Tumors ist ein Mehrschrittprozess. Jeder weiterer Schritt hin

zur malignen Zelle veranlasst eine weitere Veränderung des Erbgutes. Dabei durchschreiten die Zellen verschiedene prä-maligne Stadien und mutieren weiter. Schlussendlich entsteht eine Zelle mit allen malignen Eigenschaften (Margulies et al., 2010).

2.1.5 Einteilung und Klassifikation maligner Tumoren

Die Einteilung der WHO und der International Union against cancer (UICC) dienen zur Klassifikation von malignen Tumoren (Margulies et al., 2010).

Tabelle 1: Grundelemente der Tumorklassifikation

Einteilung nach Lokalisation	Primärtumor (Ursprungsorgan/-gewebe)	ICD-Kodierung
Einteilung nach Gewebetyp	Differenzierungsgrad Histologischer Tumortyp	Grading Typing
Anatomische Ausbreitung	Primärtumor T Regionäre N Lymphknoten Fernmetastasen M	Staging (TNM-Klassifikation)
Fehlen/Vorhandensein von Resttumoren		R-Klassifikation

Zu Beginn der Einteilung von Tumorerkrankungen wird der Primärtumor lokalisiert. Dabei wird der Primärtumor mittels ICD-Kodierung in anatomische Bezirke und Unterbezirke eingeteilt. Durch Gewebeproben kann sichergestellt werden, bis zu welchem Grad das Gewebe schon manipuliert ist.

Beim Grading variiert die Gewebeveränderung der Tumore. Der Differenzierungsgrad reicht von völlig unreifen, undifferenzierten Zellen bis zu solchen, die in Aussehen und Funktion der Ursprungszelle noch sehr ähneln.

Das Typing ist eine Bezeichnung für den histologischen Tumortypen und richtet sich nach der WHO. Dabei werden folgende Tumortypen nach dem Ausgangsgewebe unterschieden (Margulies et al., 2010).

Tabelle 2: Histologische Tumorklassifikation

Ausgangsgewebe	Tumortypen
Epithel	Karzinome
Bindegewebe	Sarkome
Blutbildendes Gewebe	Leukämie
Lymphatisches Gewebe	Lymphome
Keimdrüsen	Geminale Tumore

Die tabellarisch zusammengefassten Tumortypen können in ihrem Verhalten stark differieren. Tumore mit einem langsameren Wachstum und einer geringeren Neigung zur Metastasenbildung haben meist eine bessere Prognose. Diese werden mit einem niedrigeren Malignitätsgrad bezeichnet. Ein hoher Malignitätsgrad besteht bei Tumoren mit schnellem Wachstum und hoher Aggressivität. Vereinfacht gilt, je differenzierter ein Tumor

ist, umso mehr ähnelt er noch dem Primärtumor und ist dementsprechend weniger malign. Ein weiteres wichtiges Grundelement der Tumorklassifikation ist das Staging, welches mit der TNM-Klassifikation angegeben wird. Dabei wird die Grösse des Tumors, die Beteiligung der Lymphknoten und das Vorhandensein von Metastasen bestimmt (Wittekind & Tannapfel, 2006). Dadurch kann der Tumor in seinem Tumorstadium, der sogenannten anatomischen Ausbreitung, erfasst werden (Margulies et al., 2010).

2.1.6 Diagnostik

Eine exakte Diagnosestellung und die Charakterisierung des Tumors hinsichtlich biologischer Eigenschaften sind wesentliche Bestandteile der Tumorthherapie. Für eine genaue Diagnose gibt es verschiedene Möglichkeiten, die häufigsten werden nachfolgend beschrieben.

Primär wird eine Anamneseerhebung und körperliche Untersuchungen vollzogen. Zusätzlich kann man die ersten Schritte der Diagnosestellung mit bildgebenden Verfahren wie Röntgen, MRI und Sonographie ergänzen. Sie stellen eine wichtige Säule der Tumordiagnostik und Stadieneinteilung (Staging) dar. Weiter können endoskopische Techniken die Diagnosestellung unterstützen. Schliesslich sollte zur Diagnosesicherung immer entweder eine zytologische oder histologische Untersuchung stattfinden. Dies geschieht meist durch eine Biopsie. Dieses Verfahren dient der Bestimmung des Tumortyps (Typing) und des Malignitätsgrades der Tumorzelle (Grading). Ergänzend dazu können hämatologische und klinisch-chemische Untersuchungen angewendet werden (Margulies et al., 2010).

2.1.7 Symptome

Wehner (2012) beschreibt verschiedene allgemeine Symptome bei onkologischen Erkrankungen wie Appetitlosigkeit, ein früh eintretendes Sättigungsgefühl und ein damit verbundener Gewichtsverlust, ein Schwächegefühl und Schmerzen. Selten werden auch Fieber, schwitzen und Juckreiz genannt. Der Autor erläutert jedoch, dass diese Symptome auch als Begleiterscheinungen von anderen Erkrankungen auftreten können. Gleichwohl sind Symptome bei onkologischen Erkrankungen spezielle Beschwerden, die für die jeweilige Erkrankung typisch sind und dementsprechend variieren.

2.1.8 Therapieziel und Tumorbehandlung

Eine Diagnose einer malignen Geschwulst ist noch nicht hinreichend für eine Therapie. In erster Linie ist eine Beurteilung der Erfolgsaussichten, möglichen Komplikationen und Nebenwirkungen nötig. Dementsprechend ist bei jeder Therapie das Therapieziel zu klären. Das primäre Ziel bei jeder Behandlung ist die Heilung der Krankheit. Dementsprechend wird bei heilbaren Tumoren der kurative Ansatz angewandt. Welche Therapiemodalität für den kurativen Ansatz gewählt wird, hängt von der Art des Tumors, seinem Ursprungsort, seiner

Histologie und seines Stadiums ab. Manchmal werden auch verschiedene Therapiemodalität miteinander kombiniert. Diese Kombination geschieht meist durch eine adjuvante Therapie, unterstützend zu einer anderen Therapie oder durch eine neoadjuvante Therapie, eine Therapie vor der eigentlichen Therapie (Margulies et al., 2010; Krebsliga, 2012).

Sobald eine Heilung nicht mehr möglich, angezeigt oder nicht mehr gewünscht ist, ist das Therapieziel nicht mehr kurativ sondern palliativ. Palliativ bedeutet Mantel. Unter palliativer Tumorbehandlung versteht man die Linderung von tumorbedingten Beschwerden. Onkologische Massnahmen sollen zu einer Verringerung der Tumormasse führen. Es soll die bestmögliche Lebensqualität für Patient und Angehörige gewährleistet werden (Margulies et al., 2010).

Bei der malignen Tumorbehandlung werden drei verschiedene Therapiearten unterschieden: Chirurgie, Radiologie und medikamentöse Therapie. Je nach Art, Lokalisation und Ausbreitung des Tumors wird eine andere Therapiemodalität eingesetzt (Margulies et al., 2010). Chirurgische Eingriffe werden oft bei operablen Tumoren vorgenommen, um diese zu entfernen. Gelingt eine vollständige Resektion, sind viele Voraussetzungen für eine definitive Heilung geschaffen. Bei der Radiotherapie wird der Tumor punktuell bestrahlt, um sein Wachstum zu hemmen. Diesen Standardtherapien werden oft mit der medikamentösen Therapien wie Antihormontherapie, zielgerichtete Therapie, Immuntherapie oder Chemotherapie ergänzt. Die Antihormontherapie beinhaltet die Reduktion von wachstumsfördernden Hormonen für die Teilung von onkologisch erkrankten Zellen. Die Immuntherapie basiert auf der Annahme, dass ein gut funktionierendes Immunsystem onkologisch erkrankte Zellen teilweise erkennt, diese abtötet und somit die Verhinderung einer onkologischen Erkrankung bewirkt. Bei der zielgerichteten Therapie wird der Ansatz verfolgt, dass Medikamente eingesetzt werden, die zwischen gesunden und kranken Zellen unterscheiden können. Am häufigsten wird jedoch bei der medikamentösen Therapie die Chemotherapie angewandt. Die Chemotherapie erfolgt mit Zytostatika, die die Teilung von schnellwachsenden Zellen, sogenannten wachstumsaktiven Zellen stören und relativ unspezifisch hemmen. Das bedeutet aber auch, dass nicht nur entartete Zellen zerstört werden, sondern auch gesunde, sich in der Teilung befindende Zellen, was Nebenwirkungen zur Folge hat (Schröter & Lanz, 2009; Krebsliga, 2012).

2.1.9 Nebenwirkungen der Therapien

Die Chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen sind weitreichend und unterschiedlich stark. Sie sind vom Medikamententyp, der Medikamentenkombination, Medikamentendosis und von der individuellen Veranlagung der Patienten abhängig. Die meisten Nebenwirkungen entstehen dadurch, dass die Zytostatika auf alle wachstumsaktiven Zellen wirken und deshalb auch gesunde Zellen angreifen wie Knochenmarkszellen, aus denen

sich Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten bilden, was zu Fatigue, Infektionen und Blutungen führen kann. Weiter können die Zellen der Haut und Haarwurzeln angegriffen werden, was mit Haarverlust und Hautveränderung einhergeht oder die Zytostatika bewirken Nausea und Emesis. Eine weitere häufige Nebenwirkung ist die Schleimhautzellenveränderung im Mund, im gesamten Gastrointestinaltrakt, in Blase und im Darm. Daraus können zum Beispiel Geschmacksveränderungen, Infektionen, Schmerzen beim Schlucken, Pilzinfektionen oder Diarrhoe resultieren (Schröter & Lanz, 2009).

2.2 Chemotherapie-induzierte Mukositis

2.2.1 Definition

Als orale Mukositis wird spezifisch und ausschließlich die durch Chemo- und Radiotherapie entstandene Entzündung der oralen Mukosa bezeichnet. Als Synonym wird Stomatitis verwendet, die als eine Mundschleimhautentzündung, aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen von Zytostatika definiert wird. Die Lebensqualität der Patienten kann dadurch massiv beeinträchtigt werden (Margulies, Bigler-Perrotin, Willems Cavalli, & Bachmann-Mettler, 2007). Hartmann (2003) definiert die Mukositis als schmerzhafte, teils auch Dosis limitierende Nebenwirkung der Zytostatikatherapie.

2.2.2 Formen und Epidemiologie

Die Schleimhaut wird lateinisch mucosa genannt. Somit ist eine Schleimhautentzündung eine Mukositis. Je nach Lokalisation wird sie unterteilt in Stomatitis, Zystitis, Ösophagitis, Enteritis und Konjunktivitis (Margulies et al., 2010).

Die orale Mukositis kennzeichnet sich durch eine beeinträchtigte Mundschleimhaut. Diese wird laut Doenges, Moorhouse und Geissler-Murr (2002) als eine Veränderung der Gewebsschichten in der Mundhöhle definiert.

Bei Tumorpatienten ist eine orale Mukositis das häufigste Schleimhautproblem. Die Inzidenz einer oralen Mukositis ist abhängig von der eingesetzten Therapie. Bei Standarddosierung liegt die Häufigkeit bei 10-40 %, bei Hochdosistherapie bei 75-100% (Margulies et al., 2010).

2.2.3 Ursachen und Risikofaktoren

Es gibt aus langjährigen Veröffentlichungen übereinstimmende Risikofaktoren für die Entwicklung einer oralen Mukositis, vor allem werden Tumor hemmende Medikamente genannt. Ebenfalls Doenges, Moorhouse und Geissler-Murr (2002) beschreiben ursächliche Faktoren wie Erkrankungen der Mundhöhle, Traumen, mechanische Schädigungen, chemische Schädigungen oder eine Chemotherapie.

Der Schweregrad der oralen Mukositis ist jedoch von den einzelnen Zytostatika im Behandlungsschema, der jeweiligen Zytostatikakombination, der Zytostatikadosis, der Zeit zwischen den Chemotherapie-Zyklen, der Applikationsform und dem kumulativen Effekt, eine

Kombinationstherapie von Chemo- und Radiotherapie, was als besonders aggressiv gilt, abhängig (Margulies et al., 2010).

Margulies et al. (2010) veranschaulichen die Risikofaktoren der oralen Mukositis. Sie gehen von direkten und indirekten Auslösern aus. Zu den vier direkten Auslösern zählen chemische, physikalische, mechanische und thermische Schädigungen. Bei der chemischen Schädigung greifen Zytostatika, Alkohol oder Nikotin die Mundschleimhaut an. Unter der physikalischen Schädigung versteht man das Einwirken der Strahlen bei der Radiotherapie, ein Tumor mit direkter Zerstörung der Schleimhaut, aber auch Leukämie und Lymphome mit Schleimhautinfiltration. Zähneputzen oder zu grobe und kantige Nahrungsmittel zählen zur mechanischen Schädigung. Letztlich können zu heisse oder zu kalte Speisen zu einer thermischen Schädigung führen. Indirekte Auslöser sind eine herabgesetzte Immunabwehr durch die Chemotherapie und den daraus resultierenden Leukozytenmangel, ein reduzierter Allgemein- und Ernährungszustand, Xerostomie, Qualität der Mundhygiene, bestehende chronische Entzündungen wie Parodontose aber auch das Alter, da die Zellteilungsgeschwindigkeit mit dem Alter abnimmt (Margulies et al., 2010).

2.2.4 Anatomische und physiologische Grundlagen

Im menschlichen Körper wird der ganze Gastrointestinal-, Respirations- und Urogenitaltrakt von einer Schleimhaut ausgekleidet. Weiter überzieht sie auch als Bindehaut die Hornhaut und Innenseite der Lider. Sie fungiert als Schutz vor mechanischen Verletzungen und Infektionen und dient zusätzlich für Ausscheidungs- und Aufnahmeprozessen, wie zum Beispiel die Aufnahme von Nährstoffen und Wasser im Dünndarm und Dickdarm.

Die Schleimhautzellen sind sehr teilungsaktiv, was eine kurze Lebensdauer der Zellen bedeutet, nämlich 5-14 Tage. Demzufolge befindet sich ein grosser Teil der Zellen in den Zellteilungsphasen, wo sie besonders anfällig sind, für äussere schädigende Reize, wie Zytostatika (Margulies et al., 2010).

2.2.5 Pathophysiologie Mukositis

Die Pathophysiologie der Mukositis und der damit beeinträchtigten Mundschleimhaut ist noch nicht abschliessend erforscht und weist einen biologisch komplexen Vorgang auf. Neuste wissenschaftliche Studien diskutieren verschiedene Ansätze. Die Chemotherapie kann durch generierende Sauerstoffradikale die DNA der Epithelzellen schädigen, wodurch die Submukosa und die extrazelluläre Matrix Schaden nimmt. Weiter kann durch die inflammatorische Zytostatikawirkung eine gesteigerte Apoptose und Nekrosen-Bildung des Gewebes, mit Ausbildungen von Geschwüren eintreten. Eine bakterielle Besiedelung der Mukosa kann eine Zerstörung der Mukosabarriere herbeiführen. Somit penetrieren Keime und Zellbestandteilen die Submukosa (Rost & Riemann, 2008; Hartmann, 2003; Margulies et al., 2007). Margulies et al. (2010) weisen zusätzlich darauf hin, dass Schleimhäute oft mit

Entzündungen auf Reize reagieren. Sie beschreiben aufgrund einer lokalen Verminderung der Abwehr einen Entzündungsprozess nach S. Sonis (2004) in fünf Phasen.

Tabelle 3: Entzündungsprozess nach S. Sonis (2004)

Phase I: Initiierung	Zellschädigung durch Radio- oder Chemotherapie. Schleimhaut noch intakt.
Phase II: Signalübertragung	Zellschädigung aktiviert Enzyme, die die Apoptose geschädigter Zellen auslösen. Zytokine führen dann zur "Einwanderung" von Entzündungszellen in die Schleimhaut und zur Blutgefässerweiterung.
Phase III: Amplifikation	Zerstörtes Schleimhautepithel. Die Schädigung weitet sich auf die Submukosa aus. Die Schleimhaut ist gerötet und schmerzt.
Phase IV: Ulzeration	Beginn von schmerzhaften Ulzeration und Infektion (Bakterien und Pilze)
Phase V: Heilung	Die Zellen haben Wachstumsfaktoren produziert, diese stimulieren die Zellteilung. Das Epithel erneuert sich und die Ulzerationen heilen ab.

2.2.6 Symptome

Drei bis zehn Tage nach der Chemotherapie ist ein Brennen im Mund symptomatisch, wobei objektive Zeichen wie Rötungen oder Ulzerationen noch nicht sichtbar sind. Nach dieser ersten Schmerzensation erscheinen circa drei bis fünf Tage später Erytheme, Erosion bis hin zur Ulzeration. In schwerwiegenden Fällen entstehen Schleimhautblutungen, woraus intensive Schmerzen, Abnahme der Speicheldrüsenfunktion, Geschmacksstörungen, Appetitlosigkeit bis hin zur Anorexie resultieren. Diese obengenannten Veränderungen und Schädigungen können in allen mit Schleimhaut ausgekleideten Organen auftreten. Meistens sind sie reversibel und verheilen eins bis zwei Wochen nach Therapieende (Hartmann, 2003).

2.2.7 Messinstrumente

Um eine beginnende orale Mukositis zu erkennen, ist ein konsequentes orales Assessment, eine Erfassung und Beurteilung der Mundhöhle, vor, während und nach der Therapie unerlässlich. Die Erfassung und Beurteilung gewährleistet eine frühe Erkennung von Chemotherapie-induzierten Problemen und Nebenwirkungen. Durch die korrekte Beurteilung kann die Prophylaxe oder Therapie der oralen Mukositis ständig optimiert und explizit durchgeführt werden. Für diese bedeutende Beurteilung muss der Schweregrad dringend angegeben werden (Margulies et al., 2010). Dafür stehen eine grosse Auswahl verschiedener Instrumente zur Verfügung (OnkologiepflegeSchweiz, 2005). Gottschalk, Dassen und Zimmer (2003) zeigen auf, dass über 40 Assessment Instrumente zur Erfassung und Beurteilung der Mundschleimhaut existieren. Weiter verweisen sie darauf, dass sich nur wenige dieser Instrumente als valide und reliabel herausstellen. Die von ihnen nachgewiesenen Assessment Instrumente sind oft patienten- und abteilungsspezifisch und wurden in vier Zielgruppen eingeteilt. Instrumente für die allgemeinen Beurteilung der

Mundhöhle, Instrumente bei geriatrischen Abteilungen, Instrumente für die Intensivpflege und Instrumente bei einer Therapie-induzierten Mukositis. Als Assessment Instrument in der onkologischen Pflege hat sich der Orale Assessment Guide (OAG) als valide, reliabel und einfach anwendbar herausgestellt (Gottschalk et al., 2003). Beim OAG werden in Kategorien Punkte von 1 bis 3 verteilt. 1 gilt für normale Verhältnisse, 2 für Veränderungen und 3 für schwerwiegende Veränderungen. Zum Schluss werden diese Punkte addiert. Je nach Ergebnis wird von keiner Mukositis, mässiger Mukositis oder schwerer Mukositis gesprochen (OnkologiepflegeSchweiz, 2005).

Tabelle 4: Assessment Instrument nach OAG

Kategorie	1	2	3
Stimme	Normal	Tief oder rau	Schwierigkeiten / Schmerzen beim Sprechen
Schlucken	Schluckt normal	Schlucken etwas schmerzhaft	Schlucken nicht möglich
Lippen	Glatt, rosa und feucht	Trocken und rissig	Ulzeriert oder blutend
Zunge	Rosa, feucht, mit Papillen	Belegt oder fehlende Papillen, scheint schimmrig, mit oder ohne Rötung	Blasen vorhanden oder rissig
Speichel	Wässrig	Verdickt oder zäh	Fehlt
Schleimhäute	Rosa und feucht	Gerötet oder belegt (vermehrt weisslich ohne Ulzerationen)	Ulzerationen mit oder ohne Blutungen
Zahnfleisch	Rosa und straff	Ödematös mit oder ohne Rötung	Spontane Blutungen oder Blutungen unter Druck
Zähne/Zahnprothesen	Sauber, keine Ablagerungen	Zahnstein oder Ablagerungen lokal	Zahnstein oder Ablagerungen ganz allgemein
Bewertung			
Alle Punkte zusammenzählen			
Bis zu 8 Punkten		Keine Mukositis	
9 - 16 Punkte		Mässige Mukositis	
17 - 24 Punkte		Schwere Mukositis	

Häufig werden auch die Assessment Instrumente der WHO oder Common Terminology Criteria adverse Events (CTCAE) genutzt, die sich ebenfalls als valide herausgestellt haben (Margulies et al., 2010).

Tabelle 5: Assessment Instrument nach WHO

Schweregrad	Objektive Symptome	Subjektive Symptome
Grad I	Leichte Rötung einzelner Stellen und Schwellungen der Mundschleimhaut.	Brennen, Schmerzempfindlichkeit, Überempfindlichkeit bei heissen und scharfen Speisen und Getränken.
Grad II	Fleckenförmige Erythmen, vereinzelt fibrinöse Beläge, kleine Erosionen, helle Flecken.	Schmerzen beim Essen, Einnahme weicher Speisen meist noch möglich.
Grad III (Fortgeschrittenes Stadium)	Konfluierende Blasen, flächige Erosionen an der Mundschleimhaut, eventuell leicht blutende Ulzerationen, betroffen circa 25% der Mundschleimhaut, Verkrustungen, vereinzelt oder gehäuft Aphten (schmerzende weisse oder rote kleine Bläschen).	Sehr starkes Brennen und starke Schmerzen, nicht nur bei Nahrungsaufnahme, der Patient mag oft nur noch Flüssiges zu sich nehmen.
Grad IV	Blutende Ulzerationen, Nekrosen, betroffen circa 50% der Mundschleimhaut.	Sehr starke Schmerzen, perorale Ernährung ist nicht mehr möglich.

Tabelle 6: Assessment Instrument nach CTCAE

Schweregrad	Symptomatik
1	Asymptomatik oder milde Symptome: Interventionen nicht angezeigt.
2	Mässige Schmerzen; Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt, Indikation für modifizierte Diät.
3	Starke Schmerzen, Nahrungsaufnahme gestört.
4	Lebensbedrohliche Konsequenzen, dringende Intervention angezeigt.
5	Tod.

Wie bereits erwähnt, gibt es eine Vielzahl von weiteren Assessment Instrumenten, wie zum Beispiel das Erfassungsinstrument des Western Consortium Cancer Nursing Research (WCCNR) und der National Cancer Institute (NCI-CTC). Diese sind ähnlich aufgebaut. Die Beurteilung erfolgt mittels fünf Schweregrade. Bei Grad 0 wird von normalen Verhältnissen der Mundschleimhaut gesprochen. Grad 4 hingegen beinhaltet schwere Ulzerationen, die eine Nahrungsaufnahme nicht mehr möglich machen und mit enormen Schmerzen einhergehen (Nationale Institutes of Health, 2013).

Oft werden auch eigens konzipierte Assessment Instrumente verwendet, bei denen eine Validität und Reliabilität nicht nachweisbar ist (Gottschalk et al., 2003).

2.2.8 Folgen

Eine Chemotherapie-induzierte Mukositis hat gravierende Auswirkungen auf das psychische und physische Wohlbefinden der Patienten. Die Lebensqualität der Betroffenen und intensive Schmerzen kumulieren mit der Häufigkeit, Schwere und Dauer der oralen Mukositis, meistens beginnend mit einem leichten Brennen, bis hin zu starken Läsionen. Alltägliche Lebensaktivitäten wie Nahrungsaufnahme, Kommunikation oder auch Schlafen werden zunehmend beeinträchtigt und erschwert (Margulies et al., 2007). Nicht selten wird durch eine orale Mukositis ein Therapieunterbruch erzwungen und damit verbunden ist eine Reduktion der Tumorheilungschancen (Doerr et al., 2007). Daher ist es unvermeidlich, dass die orale Mukositis individuell erfasst, beurteilt und so rasch als möglich behandelt werden muss (Margulies et al., 2007).

2.2.9 Behandlung

Margulies et al. (2007) beschreiben verschiedene Interventionen vor, während und nach der Chemotherapie. Vor der Chemotherapie ist das orale Assessment, eine kontinuierliche Erfassung und Beurteilung der Mundhöhle, ein wesentlicher Faktor. Auch das Konsultieren eines Dentalhygienikers kann in Betracht gezogen werden. Falls eine Veränderung der Mukosa beobachtet wird, ist ein rasches Intervenieren gefordert. Interventionen während der Chemotherapie richten sich nach einer korrekten, regelmässigen und hygienischen Mund- und Zahnpflege, damit die Mukosa intakt bleibt. Behilflich dafür kann die regelmässige Befeuchtung der Mukosa, eine Reduzierung der Schmerzen, eine Behandlung der Infektionen oder ein Stillen von Blutungen sein. Ebenso kann die Nahrungsaufnahme angepasst werden. Nach der Chemotherapie sollte die Mundpflege solange fortgesetzt, begleitet und überwacht werden, bis alle Verletzungen oder sichtbaren Schleimhautveränderung wieder intakt sind (Margulies et al., 2007).

Bei bestehender Mukositis werden zusätzlich Interventionen beschrieben, mit dem Ziel einer effizienten Schmerzlinderung, raschen Abheilung der oralen Mukositis, Vermeidung eines Superinfektes und Erhaltung eines guten Ernährungszustandes. Dazu muss eine ausreichende Schmerztherapie, von lokal angewendeten Schmerzmedikamenten bis hin zu Opioiden, genutzt werden. Zur Soorbehandlung bei einer oralen Mukositis können Antimykotika eingesetzt werden, falls dies nicht ausreichend ist, kann eine Antibiose zur Infektbehandlung miteinbezogen werden (Margulies et al., 2010).

2.3 Kryotherapie

Die Kryotherapie ist eine Intervention der Wärme- und Kälteapplikation. Definiert wird diese Aktivität als eine Stimulation der Haut oder des darunterliegenden Gewebes mit Wärme oder Kälte. Das Ziel dieser Pflegeintervention ist eine Reduzierung von Schmerzen, Muskelspasmen oder Entzündungen (McCloskey & Bulechek, 2000). Die Kryotherapie ist eine Form der physikalischen Therapien. Diese Art der Therapie verfolgt einen therapeutischen Effekt, indem durch Kälteanwendung dem Gewebe Wärme entzogen wird. Die Durchführung erfolgt mittels verschiedener Applikationsformen. Bei der Kryotherapie wird zwischen einer Monotherapie, Kombinationstherapie mit Medikamenten oder Aromen oder Dauer der Kryotherapie unterschieden. Sie kann systematisch oder lokal angewandt werden. Die lokale oberflächliche Kälteapplikation kann durch direkten Kontakt mit der Haut erfolgen. Hierzu werden Eispackungen, kalte Kompressen, Eismassagen oder Konvention, eine Kaltzufuhr mit -20 bis -30°C angewandt. Ebenso kann die lokale oberflächliche Kälteapplikation durch Verdunstung herbeigeführt werden. Dabei werden schnell verdunstende Sprays benützt (Hermann, 2009).

Die lokale Kryotherapie soll durch die kältebedingte Minderdurchblutung der Schleimhäute die Chemotherapie-induzierte Mukositis minimieren. Dieser Ansatz soll erreicht werden, indem die Patienten vor, während und nach der Zytostatikaverabreichung für eine bestimmte Zeit Eiswürfel oder Wassereis mit oder ohne Zusätze lutschen (Margulies et al., 2010).

Hermann (2009) geht davon aus, dass bei der lokalen Kälteapplikation in Form von Eiswürfeln, Kältepackungen und Kaltluftzufuhr sowohl die Haut- als auch die Gewebetemperatur, bis zu drei Zentimeter Tiefe, während und nach der Anwendung signifikant gesenkt werden kann. Der Autor beschreibt eine Affinitätssteigerung der α -adrenergen Rezeptoren für Noradrenalin, die den arteriellen Blutfluss um mehr als 30% reduzieren kann. Durch die kältebedingte Vasokonstriktion und die arterielle Blutflusssenkung wird die Anflutung von Zytostatika in die Mundschleimhaut eingeschränkt. Weiter wird auch davon ausgegangen, dass durch die lokale Kälteapplikation Schmerzen vermindert werden, ähnlich wie bei einer Lokalanästhesie (Doerr et al., 2007).

3. Methodenbeschreibung

In diesem Abschnitt wird die genaue Methode zur Erstellung der systematischen Literaturreview dargelegt. Dabei werden das Forschungsdesign, die Datensammlung, die Datenauswahl und die Datenanalyse beschrieben.

3.1 Forschungsdesign

Mit der vorliegenden systematischen Literaturreview soll die Frage über die Wirksamkeit der Applikationsformen von Kryotherapie als Pflegeintervention auf Chemotherapie-induzierte Mukositis beantwortet werden. Als systematische Literaturreviews gelten Übersichtsarbeiten, die den Forschungsstand aufzeigen und auf die empirische Beantwortung von wissenschaftlichen Fragen abzielen (LoBiondo-Wood & Haber, 2005). Hierzu wurden Studien mit klar definierten Begriffen gesucht und anhand von Ein- und Ausschlusskriterien systematisch eingeschlossen. Durch die kritische Beurteilung mittels festgelegten Kriterien wurde die Qualität der Studien eingeschätzt. Eine bestmögliche evidenzbasierte Grundlage sollte somit für die Pflege geschaffen werden (Mayer, 2011). In der Pflege wird das Konzept des EBN als Problemlösungsprozess für eine optimale Patientenversorgung beschrieben (Mayer, 2011).

Durch eine lange systematische Suche in verschiedenen pflegerelevanten und themenspezifischen Datenbanken wurde die Vertrauenswürdigkeit gefestigt. Sowohl die systematische Suchstrategie, die klar definierten Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss der Studien, als auch die systematische Analyse der Studien sollte die Vertrauenswürdigkeit erhöhen. Der Evidenzgrad wurde mit Hilfe des Modells "Klassische Evidenzhierarchie" von Fineout-Overholt et. al (2005, zit. in Mayer, 2007) beurteilt. Die Qualität der ausgewählten Studien wurde durch die Glaubwürdigkeit nach dem Bogen "Beurteilung einer Interventionsstudie" nach Behrens und Langer (2010) eingeteilt. Die Autorin hatte zusätzlich durch die professionelle Unterstützung der Begleitperson Feedbacks erhalten, welche sie nach Möglichkeiten berücksichtigte und miteinbezog.

Durch korrektes Zitieren nach APA und genaue Literatur- und Quellenangaben wurden Plagiate vermieden. Die Autorin bearbeitete nur veröffentlichte Literatur, daher war keine informierte Zustimmung der Teilnehmer oder die Überprüfung der Ethikkommission erforderlich. Die eingeschlossenen Studien wurden darüber hinaus auf ethische Aspekte überprüft.

3.2 Datensammlung

Die Datensammlung erfolgte im Zeitraum vom November 2011 bis Juni 2012 in drei pflegerrelevanten und themenspezifischen Datenbanken, in denen systematisch gesucht wurde. Die Datenbanken PubMed, CINAHL und Cochrane wurden mit den Begriffen „Cancer“, "Cold Therapy", "Cryotherapy", "Mucositis", "Stomatitis", "Chemotherapy" "Chemotherapy, Adjuvant" durchsucht. In den Datenbanken PubMed und Cochrane wurden bei vorhandenen Mesh-Begriffen diese verwendet. In der Datenbank CINAHL wurde nach Möglichkeit mit Subject-Headings gesucht. Synonyme und ähnliche Begriffe wurden mit dem Operator "OR" verknüpft. Danach wurden die verschiedenen "OR"-Verbindungen mit dem Operator "AND" verbunden. Die genaue Suchstrategie wird in Tabelle 7 ersichtlich. Weiter sind im Anhang B die Suchergebnisse der jeweiligen Datenbank ersichtlich.

Tabelle 7: Suchstrategie

	PubMed, Cochrane	CINAHL
#1	Cancer	Cancer
#2	Cold Therapy	Cold Therapy
#3	Cryotherapy [Mesh]	Cryotherapy [Subject Headings]
#4	Mucositis [Mesh]	Mucositis [Subject Headings]
#5	Stomatitis [Mesh]	Stomatitis [Subject Headings]
#6	Chemotherapy	Chemotherapy
#7	Chemotherapy, Adjuvant [Mesh]	Chemotherapy, Adjuvant [Subject Headings]
#8	#2 OR #3	#2 OR #3
#9	#4 OR #5	#4 OR #5
#10	#6 OR #7	#6 OR #7
#11	#1 AND #8 AND #9 AND #10	#1 AND #8 AND #9 AND #10

3.3 Datenauswahl

Die Auswahl für die zur Analyse verwendeten Studien erfolgte mittels definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Ergebnisse, welche nicht das Design einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie oder einer klinischen kontrollierten Studie aufwiesen, wurden ausgeschlossen. Ebenfalls wurden Studien nicht zur Analyse verwendet, die nicht in Englisch oder Deutsch publiziert wurden. Weiter wurden keine Ergebnisse in die Analyse einbezogen, deren Titel und/oder Abstract keinen Hinweis auf die Applikationsform von Kryotherapie und das Outcome Mukositis gaben. Die genaue Datenauswahl anhand der Ausschlusskriterien ist in Tabelle 8 dargestellt. Eine Auflistung der zur Analyse eingeschlossenen Ergebnisse ist im Anhang C ersichtlich, die Auflistung der Treffer mit dem jeweiligen Ausschlusskriterium ist im Anhang D.

Tabelle 8: Datenauswahl

Ergebnisse aus allen Datenbanken:	70
Ergebnisse, die nicht das Design einer RCT oder CCT aufweisen	6
Ergebnisse, die nicht in Englisch oder Deutsch publiziert wurden	1
Ergebnisse, deren Titel/Abstract keinen Hinweis auf Kryotherapie und das Outcome Chemotherapie-induzierte Mukositis gaben:	6
Doppelfunde	6
Verbleibende Treffer nach Ausschluss	51
Doppelbefunde	43
Endgültige Anzahl der Ergebnisse, welche zur Analyse verwendet wurden	8

3.4 Datenanalyse

Die zur Analyse eingeschlossenen Studien, die den definierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, wurden heruntergeladen oder bestellt und danach mehrfach kritisch gelesen. Durch die Gliederung in Design, Ziel/Frage, Setting, Stichprobe, Methode, Messinstrumente, Ergebnisse, Diskussion und Schlussfolgerung wurden die Studien zusammengefasst. Die Einteilung der "Evidenz" wurde anhand dem Modell "Klassische Evidenzhierarchie" von Fineout-Overholt et. al (2005, zit. in Mayer, 2007) vorgenommen, welches im Anhang F ersichtlich ist. Die Qualitätseinschätzung der Studien erfolgte mittels des Kriteriums "Glaubwürdigkeit" nach dem Bogen "Beurteilung einer Interventionsstudie" von Behrens und Langer (2010). Der Beurteilungsbogen wurde von der Autorin angepasst mit den möglichen Antworten "ja", "teilweise" und "nein/unklar", welcher im Anhang G aufgeführt ist. Zuerst wurden auf jene Hauptergebnisse verwiesen, bei denen sich die Kryotherapie als signifikante Methode erwiesen hat. Danach wurden diejenigen Resultate aufgezeigt, bei denen sich die Kryotherapie als unwirksame Intervention auf Chemotherapie-induzierte Mukositis und der damit beeinträchtigten Mundschleimhaut bestätigten.

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse der analysierten Studien werden erläutert, indem zuerst die Merkmale der analysierten Studien aufgelistet werden und danach die Ergebnisse der einzelnen Studien beschrieben werden. Zum Schluss werden die Hauptergebnisse und die Qualität der Studien dargestellt.

4.1 Merkmale der analysierten Studien

In der vorliegenden systematischen Literaturreview wurden acht Studien, die den festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, analysiert. Alle Studien untersuchten die Wirksamkeit der Applikationsformen von Kryotherapie als Pflegeintervention bei Chemotherapie-induzierter Mukositis. In vier Studien wurde die Kryotherapie als Monotherapie angewandt. In drei Studien wurde die Kryotherapie als Kombinationstherapie mit Medikamenten oder Aromen durchgeführt. In einer Studie wurde die Kryotherapie hinsichtlich ihrer Dauer unterschieden. Aus diesem Grund hat die Autorin Kategorien gebildet. Die genauen Informationen über die analysierten Studien und die gebildeten Kategorien sind in der untenstehenden Tabelle ersichtlich.

Tabelle 9: Überblick der analysierten Studien anhand der gebildeten Kategorien

Autor / Erscheinungsjahr / Titel	Setting	Sample
„Monotherapie der Kryotherapie“		
Sorensen, J.B., Skovsgaard, T., Bork E., Damstrup, L. & Ingeberg, S. (2008) Double-blind, placebo-controlled, randomized study of chlorhexidine prophylaxis for 5-fluorouracil-based Chemotherapy-induced oral Mucositis with nonblinded randomized comparison to oral cooling (Cryotherapy) in Gastrointestinale Malignancies.	Dänemark	225
Lilleby, K., Garcia, P., Gooley, T., McDonnell, P., Taber, R., Holmberg, L., Maoney, DG., Press, OW. & Bensinger, W. (2006) A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous blood stem cell transplantation	USA	41
Karagözoglu, S. & Ulusoy, M. (2004) Chemotherapy: the effect of oral cryotherapy on development of mucositis	Türkei	71
Dumontet, C., Sonet, A., Bastion, Y., Espinouse, D. & Coiffier, B. (1994) Prevention of high dose L-PAM-induced mucositis by cryotherapy	Frankreich	22
„Kombinationstherapie der Kryotherapie mit Medikamenten oder Aromen“		
Sato, A., Saisho-Hattori, T., Koizumi Y., Minegishi, M., Inuma, K. & Imaizumi, M. (2006) Prophylaxis of Mucosal Toxicity by Oral Propantheline and Cryotherapy in Children with Malignancies Undergoing Myeloablative Chemo-Radiotherapy	Japan	24
Nikoletti, S., Hyde, S., Shaw, T., Myers, H. & Kristjanson, L.J. (2005) Comparison of plain and flavoured ice for preventing oral mucositis associated with the use of 5-Fluorouracil	Australien	79
Yokomizo, H., Yoshimatsu, K., Hashimoto, M., Ishibaschi, K., Umehara, A., Yoshida K., Fujimoto, T., Watanabe, K. & Ogawa, K. (2004) Prophylactic efficacy of allopurinol ice ball for leucovorin/5-fluorouracil therapy-induced stomatitis	Japan	52
„Dauer der Kryotherapie“		
Rocke, L.K., Loprinzi, C.L., Kunselman, S.J., Iverson, R.K., Finck, G., Lifsey, D., Glaw, K.C., Stevens, B.A., Hatfield, A.K., Vaughn, N.L., Bartel, J. & Pierson, N. (1993) A Randomized Clinical Trial of Two Different Durations of Oral Cryotherapy for Prevention of 5-Fluorouracil-Related Stomatitis	USA	178

Von den analysierten Studien hatten sieben Studien das Design einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie (RCT) und die Studie (Dumontet et al., 1994) das Design einer klinischen kontrollierten Studie (CCT). Nach der klassischen Evidenzhierarchie von Fineout-Overholt et al. (2005) entspricht eine RCT dem Evidenzgrad III und eine CCT dem Evidenzgrad IV.

Alle acht Studien wurden in Englisch publiziert. Zwei Studien (Sato et al., 2006; Yokomizo et al., 2004) wurden in Japan durchgeführt, zwei Studien (Lilleby et al., 2006; Rocke et al., 1993) in den USA, eine Studie (Sorensen et al., 2008) in Dänemark, eine Studie (Nikoletti et al., 2005) in Australien, eine Studie (Karagözoglu & Ulusoy, 2004) in der Türkei und eine weitere Studie (Dumontet et al., 1994) in Frankreich.

Insgesamt wurden die Studien in den Jahren 1993 bis 2008 veröffentlicht.

Die Stichprobengrösse der einzelnen Studien variierte zwischen 22 bis 225 Teilnehmer. Die Studie von Sato (2006) schloss nur Kinder ein, die Studie von Dumontet et al. (1993) beschrieb das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer bei 40 Jahren, ansonsten wurde in keiner Studie Angaben zum Alter oder zum Geschlecht der Teilnehmer gemacht.

In sechs Studien (Sorensen et al., 2008; Sato et al., 2006; Lilleby et al., 2006; Karagözoglu & Ulusoy, 2004; Dumontet et al., 1994; Rocke et al., 1993) wurde vor Studienbeginn die informierte Zustimmung der Teilnehmer eingeholt, in zwei Studien (Nikoletti et al., 2005; Yokomizo et al., 2004) wurde diesbezüglich nichts erwähnt. Zwei Studien (Sorensen et al., 2008; Karagözoglu & Ulusoy, 2004) wurden von der lokalen Ethikkommission bewilligt, in den restlichen sechs Studien wurden darüber keine Angaben gemacht.

In allen acht Studien wurden die Teilnehmer mit Zytostatika behandelt. Davon wurden in sechs Studien die jeweiligen Zytostatika benannt. In vier Studien (Sorensen et al., 2008; Nikoletti et al., 2005; Yokomizo et al., 2004; Rocke et al., 1993) mit Leucovorin/5-Fluorouracil, in einer Studie (Lilleby et al., 2006) mit Melphalan und in einer weiteren Studie (Dumontet et al., 1994) mit L-PAM. In zwei Studien (Sato et al., 2006; Karagözoglu & Ulusoy, 2004) wurden keine Angaben zum jeweiligen Zytostatika gemacht. In keiner Studie wurden die Dosierung und der Chemotherapie-Zyklus beschrieben.

Um die Wirksamkeit der Kryotherapie bei Chemotherapie-induzierter Mukositis zu bestimmen, wurden mehrere Messinstrumente eingesetzt. In drei Studien (Sato et al., 2006; Karagözoglu & Ulusoy, 2004; Dumontet et al., 1994) wurde die 5 Stufen Schweregradskala nach WHO verwendet, in zwei Studien (Sorensen et al., 2008; Lilleby et al., 2006) die 5 Stufen Schweregradskala nach NCI-CTC, in einer Studie (Nikoletti et al., 2005) die ebenfalls 5 Stufen Schweregradskala nach WCCNR und das Assessment Instrument des OAG. In zwei weiteren Studien (Yokomizo et al., 2004; Rocke et al., 1993) wurde ein eigens für die Studie konzipiertes Messinstrument verwendet. Bei Yokomizo et al. (2004) wurde anhand von toxischen Kriterien der Grad der Mukositis bestimmt, bei Rocke et al. (1993) wurde der

Grad der Mukositis mittels einer 4 Stufen Schweregradskala beurteilt.

In sechs Studien wurden neben der Wirksamkeit der Kryotherapie bei Chemotherapie-induzierte Mukositis weitere Outcomes ermittelt. In der Studien von Lilleby et al. (2006) wurden Nebenoutcomes wie Schmerzen und parenterale Ernährung erhoben. Die Schmerzen wurden mittels einer visuellen Analogskala (VAS) ermittelt. Zusätzliche Angaben zur parenteralen Ernährung wurden nicht gemacht. In fünf Studien (Sorensen et al., 2008; Sato et al., 2006; Lilleby et al., 2006; Nikoletti et al., 2005; Rocke et al., 1993) wurden die Patienten-Compliance, die Therapie-Adhärenz bezüglich Kryotherapie und negative Aspekte der Kryotherapie mittels eigens konzipierten Fragebögen eruiert.

4.2 Beschreibung der analysierten Studien

Sorensen et al. (2008) untersuchten in ihrer doppel-verblindeten, Placebo-kontrollierten RCT, welche präventiven Wirkungen Kryotherapie oder Mundspülung mit Chlorhexidin, ein Antiseptikum, bei Chemotherapie-induzierter Mukositis haben. Weiter wollten sie Rückschlüsse auf die effektivere Intervention ziehen. Die Studie wurde im National University Hospital in Dänemark durchgeführt. Die effektive Stichprobe zählte 206 Teilnehmer, da 19 Teilnehmer wegen unkorrektem Ausfüllen der Fragebögen ausgeschlossen wurden. Die Teilnehmer wurden in drei Gruppen randomisiert. In die Kombinationsgruppe Arm A wurden 73 Teilnehmer eingeteilt, 66 Teilnehmer in die Kontrollgruppe Arm B, und 67 Teilnehmer in die Interventionsgruppe Arm C. Einschlusskriterien waren Magen- und Darmkerbs, Therapie mit 5-FU, erste Chemotherapie, gesunde orale Mukosa, guter Zahnstatus und die Teilnehmer gaben schriftlich oder mündlich ihre informierte Zustimmung. Als Ausschlusskriterien galten vorangegangene Radiotherapien im Bereich des Kopfes oder Nackens, Infektionszeichen und Beschwerden mit den Zähnen oder dem Mund bei zu kalten oder warmen Getränken. Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission genehmigt.

Die Interventionsgruppe Arm C mit 67 Teilnehmer erhielt die Kryotherapie, indem die Teilnehmer zehn Minuten vor der Chemotherapie begannen, zerkleinertes Eis im Mund zergehen zu lassen. Während 45 Minuten sollten sie, kurz bevor das Eis vollständig geschmolzen war, erneut Eis einnehmen. Die Kombinationsgruppe Arm A mit 73 Teilnehmer führte die Mundspülung mit Chlorhexidin durch. Dabei sollten die Teilnehmer den Mund drei Mal pro Tag für je eine Minute mit Chlorhexidin spülen. Diese Intervention wurde drei Wochen fortgeführt. Die Kontrollgruppe Arm B mit 66 Teilnehmer spülten ihren Mund ebenfalls drei Mal pro Tag für je eine Minute für drei Wochen mit GlucoSaline aus. Als Messinstrument für die Mukositis wurde die 5 Stufen Schweregradskala nach National Cancer Institute (NCI-CTC) eingesetzt. Weiter füllten die Teilnehmer ein Fragebogen bezüglich Dauer der Intervention, Schweregrad der Mukositis und weiteren Interventions-induzierten Nebenwirkungen aus.

Die Datensammlung erfolgte bei Therapiebeginn und vor dem zweiten Chemotherapie-Zyklus, indem die Mukosa sowohl von den Teilnehmern mittels Fragebogen als auch von den Forschern beurteilt wurde. Eine allgemeine Datensammlung bezüglich Alter, Raucherstatus und Prothesenträger fand zu Beginn statt. Für die Datenanalyse wurden verschiedene statistische Test und die Poweranalyse durchgeführt. Für das Signifikanzniveau galt $\alpha < 0.05$.

Bei den Ergebnissen zeigte sich klar, dass der Schweregrad 3 bis 4 in Arm B am häufigsten war (33%). In Arm A (13%, $p < 0.01$) und Arm C (11%, $p < 0.05$) war der Schweregrad signifikant tiefer. Ebenfalls die Dauer der Mukositis war in Arm B signifikant länger als im Arm A ($p = 0.035$) und Arm C ($p = 0.003$). Weiter gab es keine signifikanten Unterschiede in den drei Behandlungsgruppen bezüglich Compliance und weiteren Interventions-induzierten Nebenwirkungen. Auch Risikofaktoren wie Rauchgewohnheiten oder das Alter der Teilnehmer konnten nicht signifikanten nachgewiesen werden.

Lilleby et al. (2006) analysierten in ihrer prospektiven RCT, ob Kryotherapie präventiv bei hochdosiertem Melphalan wirkt. Weiter wollten sie ermitteln, ob durch die Kryotherapie der Schweregrad 3 bis 4 reduziert werden und eine parenterale Ernährung dadurch verhindert werden kann. Die Studie wurde im Fred Hutchinson Cancer Research Center in Seattle durchgeführt. Die effektive Stichprobengrösse betrug 40 Teilnehmer. Ein Teilnehmer wurde ausgeschlossen, da er die Behandlungsgruppe wechseln wollte. Die Einteilung der Teilnehmer erfolgte mittels Randomisierung. 21 Teilnehmer, welche der Interventionsgruppe zugeteilt wurden, benutzten Eischips. Die 19 Teilnehmer der Kontrollgruppe verwendeten Gluco-Saline. Einschlusskriterien waren Multiples Myelom, Therapie mit Melphalan, die Teilnehmer waren volljährig, gaben ihre informierte Zustimmung und hatten vorgängig noch keine autogenen Transplantationen.

Die Teilnehmer der Interventionsgruppe sollten eine Unze zerkleinertes Eis 30 Minuten vor der Behandlung einnehmen. Kurz bevor das Eis geschmolzen war, sollten sie wieder eine Unze zu sich nehmen. Dieses Prozedere führten sie kontinuierlich für sechs Stunden weiter. Die Kontrollgruppe sollte ebenfalls 30 Minuten vor Chemotherapiebeginn für 30 Minuten raumtemperierte GlucoSaline einnehmen, danach sollten sie frische GlucoSaline während den folgenden 30 Minuten zu sich nehmen. Dieses Prozedere führten sie ebenfalls kontinuierlich für sechs Stunden weiter. Als Messinstrument wurde die 5 Stufen Schweregradskala nach NCI-CTC verwendet, weiter wurde ein orales Assessment durchgeführt und ein Fragebogen mit einer 10 Stufen Skala wurde ausgefüllt. Die Datensammlung mit dem oralen Assessment wurde täglich erhoben. Die Forscher und das Pflegepersonal beurteilten und schätzen täglich die Mukosa mit der 5 Stufen Schweregradskala nach NCI-CTC ein. Weiter füllten die Teilnehmer täglich ihren 10 Stufen Skala Fragebogen aus. Bei der Datenanalyse galt das Signifikanzniveau $\alpha < 0.05$. Weiter

wurde eine Poweranalyse durchgeführt und es wurden verschiedene statistische Tests verwendet. Wegen der Dauer der Kryotherapie war die Compliance der Teilnehmer nicht vollständig adäquat.

Trotzdem wurde der Schweregrad der Mukositis in der Interventionsgruppe signifikant reduziert ($p= 0.005$). Signifikant wurde auch die Inzidenz des Schweregrades 3-4 reduziert ($p= 0.0005$). Ebenfalls konnte durch die Kryotherapie die Dauer der Mukositis signifikant gekürzt werden ($p= 0.001$). Weiter gab es signifikante Unterschiede bezüglich parenteraler Ernährung ($p= 0.004$) und Analgetikverabreichung ($p= 0.0003$).

Karagözoglu und Ulusoy (2004) befassten sich in ihrer RCT damit, welcher Einfluss die Kryotherapie auf die Entwicklung und den Schweregrad der Chemotherapie-induzierten Mukositis hat. Die Studie fand in einer Lungenklinik im Cumhuriyet University Training Hospital statt. Die effektive Stichprobe betrug 60 Teilnehmer. Diese wurden mittels Randomisierung in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe eingeteilt. 30 Teilnehmer der Interventionsgruppe erhielten Kryotherapie und 30 Teilnehmer der Kontrollgruppe Standardbehandlung. Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert; Teilnehmer mit der ersten Chemotherapie, Behandlung mit einem Zytostatika, Mundschleimhauttumore und Infektionszeichen. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt und die Teilnehmer gaben ihre informierte Zustimmung.

Die Teilnehmer der Interventionsgruppe sollten speziell abgerundete Eiswürfel fünf Minuten vor der Chemotherapie im Mund zirkulieren lassen. Kurz bevor das Eis vollständig geschmolzen war, sollte ein neuer Eiswürfel eingenommen werden. Dieses Prozedere sollte kontinuierlich während der Therapie fortgeführt werden. Weiter wurden die Teilnehmer bezüglich der 5 Stufen Schweregradskala nach WHO instruiert. Die Chemotherapie-induzierte Mukositis wurde mittels der 5 Stufen Schweregradskala nach WHO gemessen. Sowohl die Teilnehmer sollten diese Skala verwenden, um den Schweregrad der Mukositis zu ermitteln, als auch der Forscher und das Pflegepersonal, um die Dauer der bestehenden Mukositis zu messen. Weiter wurde eine orale pH-Wert-Mess-Skala benutzt. Die Datensammlung erfolgte vor und nach jeder Behandlung durch den Forscher, das Pflegepersonal und die Teilnehmer. Zu Beginn der Studie wurden weitere Daten bezüglich Alter, Geschlecht, körperliche Erkrankungen Zahnprothesen, Raucher- und Alkoholstatus, Karies, Parodontitis, Zahnhygiene, Xerostomie, Essgewohnheiten, Gewicht, Diarrhoe, Nausea und Emesis erhoben. Zur Datenanalyse wurde das Signifikanzniveau bei $\alpha < 0.05$ festgelegt und die Poweranalyse wurde durchgeführt. Weiter wurden verschiedene statistische Tests und das statistische Programm SPSS verwendet.

Es konnten signifikante Unterschiede zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe bezüglich Schweregrad der Mukositis ($p < 0.05$), Dauer der Mukositis ($p < 0.05$) und pH-Wert

($p < 0.05$) ermittelt werden. Ebenfalls konnte widerlegt werden, dass viele Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht etc. einen Einfluss auf die Entstehung der Mukositis haben.

Dumontet et al. (1994) beschrieben in ihrer prospektiven CCT die präventive Wirkung der Kryotherapie bei Chemotherapie-induzierter Mukositis bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen. Die Studie fand in der Hämatologie des Centre Hospitalier von Lyon statt. Eingeschlossen wurden 22 Teilnehmer, die an einem Multiplen Myelom oder an einer Hodgkin's erkrankten. Alle Teilnehmer gaben ihre informierte Zustimmung.

Die Teilnehmer sollten vor der Chemotherapie, während der Behandlung bis 30 Minuten danach Eiswürfel im Mund schmelzen lassen. Der Schweregrad der Mukositis wurde mit der 5 Stufen Schweregradskala nach WHO gemessen. Es wurde eine demographische Datensammlung bezüglich Geschlecht und Alter gemacht. Die Einschätzung der Mukositis wurde nach jeder Chemotherapie durchgeführt. Zur Datenanalyse wurden keine Angaben gemacht.

Die Inzidenz der Mukositis beim hochdosierten L-PAM ist meist stark erhöht. Trotzdem hatte die Kryotherapie eine prophylaktische Wirkung, jedoch nur, falls L-PAM nicht als Kombinationszytostatika eingesetzt wird.

Sato et al. (2006) führten eine prospektive RCT durch, um den Nutzen der Kombinationstherapie auf die orale Mukositis zu prüfen unter Verwendung von Kryotherapie mit Propanthelin, ein Anticholinergika, welches die Weiterleitung von Nervenimpulsen hemmt und gleichzeitig eine Konstriktion der feinen Blutgefäße herbeiführt. Die Studie wurde im Universitätsspital von Tohoku mit einer Gesamtstichprobe von 24 Kindern durchgeführt. Die Gruppeneinteilung erfolgte mittels Randomisierung. In der Kombinationsgruppe wurden 12 Kinder mit der Kombinationstherapie von Kryotherapie mit Propanthelin behandelt. In der Interventionsgruppe führten fünf Kinder entweder Kryotherapie oder einer Therapie mit Propanthelin aus. Die Kontrollgruppe mit sieben Kindern erhielt die Standardbehandlung. Die informierte Zustimmung der Eltern war notwendig.

Bei der Kombinationsgruppe und Interventionsgruppe sollten die Kinder fünf bis zehn Minuten vor, während und bis 30 Minuten nach der Behandlung Eiswürfel im Mund zergehen lassen. Bevor das Eis geschmolzen war, sollte neues eingenommen werden. Bei der Kontrollgruppe erhielten alle Kinder Standardbehandlung mit unterstützenden Interventionen, wie zusätzlich Medikamente zur Prophylaxe von Mukositis und täglich professionelle Zahnpflege. Als Messinstrument wurde die 5 Stufen Schweregrad Skala nach WHO verwendet. Ebenfalls wurden infektiöse Komplikationen mittels Temperaturmessungen und CRP-Bestimmungen ermittelt.

Die Datensammlung erfolgte durch die tägliche Kontrolle der Mukosa durch das Pflegepersonal nach der Behandlung. Zur Datenanalyse wurden verschiedene statistische

Tests verwendet und das Signifikanzniveau wurde bei $\alpha < 0.05$ festgelegt.

Bei der Kombinationsgruppe und Interventionsgruppe war der Schweregrad der Mukositis signifikant tiefer, als in der Kontrollgruppe ($p = 0.0069$). Keine signifikanten Unterschiede konnten in der Interventionsgruppe zwischen den beiden Interventionen, Kryotherapie oder Propanthelin, ermittelt werden. Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede konnten bezüglich der infektiösen Komplikationen und Intervention-induzierten Nebenwirkungen festgestellt werden. Mehrheitlich war die Compliance der Teilnehmer gut.

Nikoletti et al. (2005) verglichen in ihrer Crossover RCT Eis und aromatisiertes Eis. Dadurch wollten sie ermitteln, welche Beschaffenheit des Eises effektiver ist, die Erwartungen der Teilnehmer und die negativen Aspekte der Kryotherapie hinsichtlich der Compliance der Teilnehmer. Die Studie wurde in einem Ambulatorium für Chemotherapie in Perth durchgeführt. Die effektive Stichprobengrösse betrug 67 Teilnehmer. Die Einteilung der Teilnehmer erfolgte mittels Randomisierung, ebenfalls wurde zufällig die Reihenfolge der Interventionen bestimmt. 12 Teilnehmer wurden aufgrund Tod, Verschlechterung des Allgemeinzustandes, starke Reaktion auf die Chemotherapie, Transportprobleme oder Spitalwechsel ausgeschlossen. Jeder Teilnehmer erhielt jede Intervention für je einen Chemotherapiezyklus während drei Chemotherapien. Die Interventionsgruppe erhielt Kryotherapie mit normalem Eis, die Kombinationsgruppe Kryotherapie mit aromatisiertem Eis und die Kontrollgruppe Standardbehandlung. Sowohl in der Kombinationsgruppe als auch der Interventionsgruppe sollten die Teilnehmer fünf Minuten vor der Chemotherapie Eis oder Eischips im Mund kreisen lassen. Dieses Prozedere führten sie kontinuierlich während und bis 20 Minuten nach der Chemotherapie weiter. Die Kontrollgruppe erhielt Standardbehandlung und dabei sollten die Teilnehmer viermal täglich die Zähne mit einer weichen Zahnbürste und milder Zahnpasta reinigen. Als Messinstrumente wurde die 5 Stufen Schweregradskala nach dem Western Consortium Cancer Nursing Research (WCCNR) und das Assessment Instrument des Oral Assessment Guide (OAG) verwendet. Weiter wurde für die Teilnehmer ein Fragebogen bezüglich Komfort und Zufriedenheit der Kryotherapie zusammengestellt und welche unterstützenden Faktoren die Compliance der Teilnehmer begünstigen würden. Für die Schmerzerfassung wurde die visuelle Analogskala eingesetzt. Bei der Datensammlung wurde der Schweregrad der Mukositis vom Forscher und dem Pflegepersonal vor und 15 Tage nach jedem der drei Chemotherapiezyklen gemessen. Für die Datenanalyse wurden verschiedene statistische Tests verwendet.

Sowohl die Kryotherapie mit normalem Eis (WCCNR $p = 0.021$ / OAG $p = 0.002$) als auch die Kryotherapie mit aromatisiertem Eis (WCCNR $p = 0.012$ / OAG $p = 0.003$) reduzierten den Schweregrad der Mukositis signifikant. Ebenfalls die Schmerzen konnten durch die Kryotherapie signifikant minimiert werden ($p = 0.009$). Die Teilnehmer beschrieben die Dauer der Kryotherapie als unangenehm. Ein weiterer negativer Aspekt war das aromatisierte Eis,

da dies oft mit Nausea, Kopfschmerzen und Sensibilitätsstörungen korrelierte. Allgemein empfanden die Teilnehmer das normale Eis angenehmer als das aromatisierte Eis.

Yokomizo et al. (2004) untersuchten in ihrer RCT die präventive Wirkung der Kryotherapie bei Chemotherapie-induzierter Mukositis durch Leucovorin/5Fluorouracil (LV/5-FU) mittels gefrorener Allopurinol-Lösung, einem Urikostatika, welches die Harnsäure im Organismus hemmt. Die Studie wurde im Women's medical University Daini Hospital in Tokyo mit einer Gesamtstichprobe von 52 Teilnehmer durchgeführt. In der Kombinationsgruppe erhielten 20 Teilnehmer die Kryotherapie mit Allopurinol. 32 Teilnehmer der Interventionsgruppe führten die Kryotherapie mit normalem Eis durch. Eingeschlossen wurden Teilnehmer mit einem Kolonkarzinom und mit dem Zytostatika LV/5-FU.

Die Teilnehmer der Kombinationsgruppe sollten vor der Chemotherapie, nach zwei, vier und sechs Stunden einen Allopurinol-Eiswürfel im Mund schmelzen lassen. Die Interventionsgruppe nahm ebenfalls vor, der Chemotherapie, nach zwei, vier und sechs Stunden einen Eiswürfel in den Mund, bis dieser vollständig geschmolzen war. Die orale Mukositis wurde anhand von toxischen Kriterien gemessen, mit dem ADR, ein eigens für diese Studie konzipiertes Messinstrument. Die Datensammlung erfolgte anhand eines klinischen Vergleichs der Teilnehmer mit Mukositis in der Kombinationsgruppe und Interventionsgruppe. Für die Datenanalyse wurden verschiedene statistische Tests verwendet.

Die Teilnehmer der Kombinationsgruppe entwickelten weniger Mukositis als die Teilnehmer der Interventionsgruppe. Signifikant konnte der Schweregrad der Mukositis in der Kombinationsgruppe reduziert werden ($p=0.00187$). In der Interventionsgruppe entwickelte kein Teilnehmer eine Mukositis mit Schweregrad 3 bis 4. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kombinationsgruppe und der Interventionsgruppe bezüglich dem klinischen Verlauf der onkologischen Erkrankung.

Rocke et al. (1993) untersuchte in ihrer RCT, ob die Wirksamkeit der Kryotherapie mit der Dauer der Kryotherapie korreliert. Die Studie wurde bei der North Central Cancer Treatment Group und in der Mayo Klinik in Illinois durchgeführt. Die Gesamtstichprobe zählte 178 Teilnehmer. Die Einteilung in den jeweiligen Behandlungsarm erfolgte mittels Randomisierung. 90 Teilnehmer führten die Kryotherapie für 30 Minuten durch und 89 Teilnehmer für 60 Minuten. Einschlusskriterium war die erste Chemotherapie mit 5-FU während fünf aufeinanderfolgenden Tagen. Weiter gaben die Teilnehmer ihre informierte Zustimmung gemäss bundesstaatlichen Richtlinien.

Die Teilnehmer wurden instruiert, einen Eiswürfel fünf Minuten vor jeder Chemotherapie im Mund kreisen zu lassen, kurz bevor das Eis vollständig geschmolzen war, sollten sie erneut Eis zu sich nehmen. Dieses Prozedere sollten sie kontinuierlich für 30 Minuten oder 60

Minuten weiterführen. Beim zweiten Chemotherapiezyklus wurden die Teilnehmer in den jeweils anderen Behandlungsarm eingeteilt. Ein Teilnehmer wurde wegen weiteren medizinischen Problemen aus dem Behandlungsarm der 30 Minuten ausgeschlossen. Als Messinstrument für die Chemotherapie-induzierte Mukositis wurde eine eigens konzipierte 4 Stufen Schweregradskala angewandt. Weiter wurde für die Compliance der Teilnehmer ein Fragebogen ausgearbeitet. Die Datensammlung bezüglich dem Schweregrad der Mukositis wurde je einen Monat nach der Chemotherapie sowohl vom Forscher, dem Pflegepersonal als auch vom Teilnehmer ermittelt.

Weiter musste sowohl der Forscher, das Pflegepersonal als auch die Teilnehmer den Fragebogen bezüglich der Compliance der Teilnehmer ausfüllen. Zu Beginn der Studie wurden weiter Daten zur Einschätzung des Zahnfleischzustandes gesammelt. Diese wurden durch den Raucherstatus oder Prothesenträger erfragt. Zur Datenanalyse wurde das Signifikanzniveau bei $\alpha < 0.05$ festgelegt und es wurden verschiedene statistische Test benutzt.

Der Schweregrad der Mukositis war bei der Evaluation der Teilnehmer in beiden Behandlungsarmen signifikant tiefer ($p = 0.009$), jedoch ähnlich. Bei der Evaluation durch den Forscher und das Pflegepersonal konnte in beiden Behandlungsarmen sowohl hinsichtlich des Schweregrads der Mukositis ($p = 0.37$) als auch der Dauer der Mukositis ($p = 0.91$) keine Signifikanz ermittelt werden. Daraus lässt sich schliessen, dass der Schweregrad der Mukositis nicht von der Dauer der Kryotherapie beeinflusst wird. Einzig ältere Patienten und Prothesenträger entwickeln öfters Mukositis. Bezüglich der Compliance der Teilnehmer konnte registriert werden, dass die Behandlung mit 30 Minuten gut toleriert wurde, hingegen die Dauer von 60 Minuten nicht vollständig adäquat durchgeführt wurde.

4.3 Hauptergebnisse

Die Hauptergebnisse der analysierten Studien werden anhand der gebildeten Kategorien „Monotherapie der Kryotherapie“, „Kombinationstherapie der Kryotherapie mit Medikamenten oder Aromen“ und „Dauer der Kryotherapie“ dargestellt. Ein Überblick ist in Tabelle 10 ersichtlich. Die Autorin wird Bezug nehmen auf die Wirksamkeit der Applikationsformen von Kryotherapie als Pflegeintervention bei Chemotherapie-induzierter Mukositis.

Die Kategorie „**Monotherapie der Kryotherapie**“ enthält die Studien von Sorensen et al. (2008), Lilleby et al. (2006), Karagözoglu und Ulusoy (2004) und Dumontet et al. (1994). Bei der Studie von Dumontet et al. (1994) handelt es sich um eine CCT, die restlichen drei Studien sind RCT's.

Alle RCT's konnten eine signifikante Reduzierung der Mukositis bezüglich Schweregrad und Dauer aufzeigen. Karagözoglu und Ulusoy (2004) konnten durch die Kryotherapie zusätzlich eine signifikante Reduzierung des alkalischen pH-Wertes ermitteln. Die CCT von Dumontet

et al. (1994) konnte eine Reduzierung der Mukositis aufzeigen, jedoch waren die Ergebnisse nicht signifikant.

In allen vier Studien sollten die Teilnehmer für einen unterschiedlichen Zeitrahmen Eis im Mund schmelzen lassen. Bei Sorensen et al. (2008) sollten die Teilnehmer zehn Minuten vor, bis 35 Minuten nach der Chemotherapie Eiswürfel im Mund kontinuierlich schmelzen lassen. Bei Lilleby et al. (2006) sollten die Teilnehmer 30 Minuten vor bis sechs Stunden nach der Chemotherapie zerkleinertes Eis kontinuierlich im Mund zergehen lassen. Auch Karagözoglu und Ulusoy (2004) instruierten ihre Teilnehmer dahingehend, speziell abgerundete Eiswürfel fünf Minuten vor und während der Chemotherapie im Mund kontinuierlich schmelzen zu lassen. Bei Dumontet et al. (1994) sollten die Teilnehmer ebenfalls vor und bis 30 Minuten nach der Chemotherapie Eiswürfel im Mund zergehen lassen.

Sorensen et al. (2008) und Lilleby et al. (2006) verwendeten für ihre Studie die 5 Stufen Schweregradskala nach NCI-CTC. Karagözoglu und Ulusoy (2004) gebrauchten die 5 Stufen Schweregradskala nach WHO. Dumontet et al. (1994) verwendeten ein eigens für diese Studie konzipiertes Messinstrument, eine 4 Stufen Schweregradskala.

Die Kategorie „**Kombinationstherapie der Kryotherapie mit Medikamenten oder Aromen**“ beinhalten die drei RCT's von Sato et al. (2006), Nikoletti et al. (2005) und Yokomizo et al. (2004).

Die Kombinationstherapie bei Sato et al. (2006) beinhaltete die Zugabe von Propanthelin, einem Anticholinergika. Yokomizo et al. (2004) führten ihre Studie mit einer Medikamentenzugabe von Allopurinol, einem Urikostatika durch. Nikoletti et al. (2005) verwendeten für ihre Studie eine Aromazufuhr.

In allen drei Studien konnte eine signifikante Reduzierung der Mukositis durch die Kryotherapie ermittelt werden. Jedoch konnte keine Studie einen signifikanten Unterschied zwischen der Kombinationstherapie der Kryotherapie oder der Kryotherapie ohne Zusätze ausmachen.

Ebenfalls in dieser Kategorie wurde die Kryotherapie unterschiedlich lange angewandt. Bei Sato et al. (2006) wurden die Teilnehmer angehalten, Eiswürfel fünf Minuten vor, während und bis 30 Minuten nach der Chemotherapie kontinuierlich im Mund schmelzen zu lassen. Bei Nikoletti et al. (2005) sollten die Teilnehmer fünf Minuten vor, während und bis 20 Minuten nach der Chemotherapie Eis oder Eischips permanent im Mund zergehen lassen. Bei Yokomizo et al. (2004) sollten die Teilnehmer vor der Chemotherapie, nach zwei, vier und sechs Stunden lediglich einen Eiswürfel vollständig im Mund schmelzen lassen.

In allen drei Studien wurden unterschiedliche Messinstrumente verwendet. Sato et al. (2006) gebrauchte die 5 Stufen Schweregradskala nach WHO und Nikoletti et al. (2005) verwendetet die 5 Stufen Schweregradskala nach WCCNR und den OAG. Bei Yokomizo et al. (2004) wurde ein eigens konzipiertes Messinstrument, das ADR, eingesetzt, welches den

Schweregrad der Mukositis anhand von toxischen Kriterien einstuft.

Zur Kategorie „**Dauer der Kryotherapie**“ zählt die Studie von Rocke et al. (1993).

In dieser Studie wurde die optimale Dauer der Kryotherapie untersucht. Alle Teilnehmer erhielten während einem Chemotherapiezyklus Kryotherapie für 30 Minuten und in einem zweiten Chemotherapiezyklus Kryotherapie für 60 Minuten. Als Messinstrument wurde eine eigens 4 Stufen Schweregradskala konzipiert.

Diese Studie konnte bei beiden Interventionen eine signifikante Reduzierung des Schweregrades der Mukositis ermittelt. Keinen signifikanten Unterschied wurde bezüglich der Dauer der Kryotherapie aufgezeigt, was heisst, das die Kryotherapie dauerunabhängig wirkt. Für die Teilnehmer war die Kryotherapie für 30 Minuten angenehmer und gut tolerierbar. Die Dauer der Intervention von 60 Minuten wurde von vielen Teilnehmern beklagt.

Tabelle 10: Überblick der analysierten Studien anhand der gebildeten Kategorien

Autoren/Erscheinungsjahr	Sample	Intervention	Messinstrument Mukositis	Ergebnis
„Monotherapie der Kryotherapie“				
Sorensen et al. (2008)	Arm C: n=67 Arm A: n= 73 Arm B: n= 66	<u>Interventionsgruppe Arm C: Kryotherapie</u> 10 Min vor bis 35 Min nach Chemotherapie kontinuierlich Eis im Mund schmelzen lassen <u>Kombinationsgruppe Arm A: Mundspülung mit Chlorhexidin</u> 10 ml Mundspülung 3x pro Tag für je 1 Min während 3 Wochen <u>Kontrollgruppe Arm B: Mundspülung mit Placebo (Glucosaline)</u> 10 ml Mundspülung 3x pro Tag für je 1 Min während 3 Wochen	5 Stufen Schweregradskala nach National Cancer Institute (NCI-CTC)	Signifikante Reduzierung der Mukositis in Arm C und Arm A bezüglich Schweregrad und Dauer. Kein signifikanter Unterschied zwischen Arm C und Arm A.
Lilleby et al. (2006)	Interventionsgruppe (IG): n = 21 Kontrollgruppe (KG): n = 19	<u>Interventionsgruppe: Kryotherapie</u> 1 Unze zerkleinertes Eis 30 Min vor Chemotherapie bis 6 Std nach Chemotherapie kontinuierlich im Mund schmelzen lassen <u>Kontrollgruppe: Standardbehandlung mit GlucoSaline</u> Raumtemperierte GlucoSaline 30 Min vor bis 6 Std nach Chemotherapie für je 30 Min im Mund behalten	5 Stufen Schweregradskala nach NCI-CTC Oraler Assessment	Signifikante Reduzierung der Mukositis in IG bezüglich Schweregrad und Dauer
Karagözoglu & Ulusoy (2004)	Interventionsgruppe n = 30 Kontrollgruppe n = 30	<u>Interventionsgruppe: Kryotherapie</u> Speziell abgerundete Eiswürfel 5 Min vor und während der Chemotherapie kontinuierlich im Mund schmelzen lassen <u>Kontrollgruppe: Standardbehandlung</u> Mundhygiene nach Standard	5 Stufen Schweregradskala nach WHO	Signifikante Reduzierung der Mukositis in IG bezüglich Schweregrad, Dauer und pH-Wert
Dumontet et al. (1994)	Gesamtstichprobe n = 22	<u>Intervention: Kryotherapie</u> Eiswürfel vor, während und bis 30 Min nach der Chemotherapie kontinuierlich im Mund schmelzen lassen	5 Stufen Schweregradskala nach WHO	Keine Signifikanz nachweisbar, jedoch Entwicklung von Mukositis reduziert

Autoren/Erscheinungsjahr	Sample	Intervention	Messinstrument Mukositis	Ergebnis
„Kombinationstherapie der Kryotherapie mit Medikamente oder Aromen“				
Sato et al. (2006)	Kombinationsgruppe: n=12 Interventionsgruppe: n=7 Kontrollgruppe: n=7	<u>Kombinationsgruppe: Kryotherapie mit Propanthelin</u> Eiswürfel mit Propanthelin 5-10 Minuten vor, während und bis 30 Minuten nach der Chemotherapie im Mund kontinuierlich schmelzen lassen. <u>Interventionsgruppe: Kryotherapie oder Propanthelin-Mundspülung</u> Entweder Kryotherapie oder Propanthelin-Mundspülung, analog der Kombinationsgruppe <u>Kontrollgruppe: Standardbehandlung</u> Zusätzliche prophylaktische Medikamente und täglich professionelle Pflege	5 Stufen Schweregradskala nach WHO	Signifikante Reduzierung des Schweregrades der Mukositis sowohl in der Kombinationsgruppe als auch in der Interventionsgruppe. Kein signifikanter Unterschied konnte in der Interventionsgruppe zwischen Kryotherapie und Propanthelin-Mundspülung ermittelt werden.
Nikoletti et al. (2005)	Kombinationsgruppe: n=67 Interventionsgruppe: n=67 Kontrollgruppe n=67	Jeder TN erhielt jede Intervention für 1 Chemotherapiezyklen während 3 Chemotherapien <u>Kombinationsgruppe: Kryotherapie mit Aroma</u> Eiswürfel/Eischips mit Aroma 5 Minuten vor, während und bis 20 Minuten nach der Chemotherapie kontinuierlich im Mund schmelzen lassen <u>Interventionsgruppe: Kryotherapie</u> Eiswürfel/Eischips ohne Aroma analog Kombinationsgruppe <u>Kontrollgruppe: Standardbehandlung</u> Mundpflege mit normalem oder salzigem Wasser 4 mal täglich mit einer weichen Zahnbürste und milder Zahnpasta	5 Stufen Schweregradskala nach Western Consortium Cancer Nursing Research (WCCNR) Orales Assessment nach OAG	Signifikante Reduzierung der oralen Mukositis bei Kombinationsgruppe und Interventionsgruppe Kryotherapie ohne Aroma war für TN angenehmer und akzeptabler
Yokomizo et al. (2004)	Kombinationsgruppe: n=20 Interventionsgruppe: n=32	<u>Kombinationsgruppe: Kryotherapie mit Allopurinol</u> Eiswürfel mit Allopurinol vor, nach 2, 4 und 6 Stunden im Mund schmelzen lassen <u>Interventionsgruppe: Kryotherapie</u> Eiswürfel ohne Allopurinol analog Interventionsgruppe	Toxische Kriterien Skala nach ADR (Eigens konzipiertes Messinstrument)	Signifikante Reduzierung von Mukositis und Schweregrad der Mukositis in KG.

Autoren/Erscheinungsjahr	Sample	Intervention	Messinstrument Mukositis	Ergebnis
„Dauer der Kryotherapie“				
Rocke et al. (1993)	Behandlungsarm 30 Minuten: n=90 Behandlungsarm 60 Minuten: n=89	TN wurden beim 2. Chemotherapiezyklus anderer Gruppe zugeordnet <u>Behandlungsarm 30 Minuten:</u> Eis 5 Minuten vor, während und bis 30 Minuten nach der Chemotherapie kontinuierlich im Mund schmelzen lassen. <u>Behandlungsarm 60 Minuten:</u> Eis 5 Minuten vor, während und bis 60 Minuten nach der Chemotherapie kontinuierlich im Mund schmelzen lassen.	4 Stufen Schweregradskala (eigens konzipiertes Messinstrument)	Signifikante Reduzierung der Mukositis und Schweregrad der Mukositis bei TN Kein signifikanter Unterschied bezüglich Mukositis zwischen IG und KG wurde ermittelt.

4.4 Qualität/Glaubwürdigkeit der Studien

Die Qualitätseinschätzung der analysierten Studien wurde mittels des Kriteriums „Glaubwürdigkeit“ nach dem angepassten Beurteilungsbogen „Beurteilung einer Interventionsstudie“ von Behrens und Langer (2010) ermittelt.

Die Rekrutierung der Teilnehmer wurde in sieben Studien mittels Ein- und/oder Ausschlusskriterien als adäquat eingeschätzt. Bei Sato et al. (2004) waren die Angaben diesbezüglich unklar. In keiner Studie wurde die Rekrutierung mittels Zufallsstichprobe durchgeführt.

Die Angaben über eine adäquate Zuteilung, verdeckt per Telefon oder Internet oder versiegeltem, blickdichtem Briefumschlag, waren in sieben Studien unklar. In der Studie von Dumontet et al. (1994) wurde keine Zuteilung vollzogen.

Zur Randomisierung wurden in sieben Studien keine Angaben beschrieben. In der Studie von Dumontet et al. (1994) wurde keine Einteilung der Teilnehmer durchgeführt. Die Randomisierung war adäquat, falls die Teilnehmer mittels computergenerierten Zufallszahlen oder Zufallstabellen in die jeweiligen Gruppen eingeteilt wurden.

In den Studien von Sorensen et al. (2008), Lilleby et al. (2006) und Karagözoglu und Ulusoy (2004) wurde ein Follow-up von mehr als 80% gemacht. Vier Studien (Sorensen et al., 2008; Lilleby et al., 2006; Nikoletti et al., 2005; Rocke et al., 1993) verzeichneten Ausfälle von Teilnehmer, wobei diese begründet wurden. In den Studien von Dumontet et al. (1994) und Sato et al. (2004) waren diesbezüglich unklare Angaben vorhanden.

Sorensen et al. (2008) führte eine doppel-verblindete Studie durch, ansonsten war in keiner Studie eine Verblindung nachvollziehbar. Eine Verblindung war adäquat, falls das Pflegepersonal oder Studienteilnehmer oder Untersucher verblindet waren.

In sieben Studien waren die Untersuchungsgruppen zu Beginn ähnlich. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen ermittelt werden. Bei der Studie von Dumontet et al. (1994) fand keine Gruppeneinteilung statt.

In allen acht Studien wurden die Teilnehmer, abgesehen von der Intervention, gleich behandelt. Ebenfalls wechselte in allen acht Studien kein Studienteilnehmer in eine andere Gruppe.

In drei Studien (Sorensen et al., 2008; Lilleby et al., 2006; Karagözoglu & Ulusoy, 2004) wurde eine Poweranalyse erfüllt. Bei den restlichen sechs Studien konnte diesbezüglich keine Angaben gemacht werden.

Bei allen acht Studien konnte eine Übereinstimmung mit Ergebnissen anderer Studien nachgewiesen werden.

Die Gesamtqualität der analysierten Studien ist in Tabelle 11 und die Beurteilung jeder analysierten Studie ist im Anhang G ersichtlich.

Tabelle 11: Gesamtqualität der analysierten Studien

Autoren / Erscheinungsjahr	Adäquate Rekrutierung	Adäquate Zuteilung	Adäquate Rando- misierung	Follow- up > 80 %	Adäquate Verblindung	Ähnliche Gruppen	Gleiche Behandlung	Keine Gruppen- wechsel	Poweranalyse erfüllt	Ergebnisse vergleichbar
„Monotherapie der Kryotherapie“										
Sorensen et al. (2008)	Ja	Unklar	Unklar	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Lilleby et al. (2006)	Ja	Unklar	Unklar	Ja	Unklar	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Karagözoglu und Ulusoy (2004)	Ja	Unklar	Unklar	Ja	Unklar	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Dumontet et al. (1994)	Ja	Nein	Nein	Unklar	Unklar	Nein	Ja	Ja	Unklar	Ja
„Kombinationstherapie mit Medikamenten oder Aromen der Kryotherapie“										
Sato et al. (2006)	Unklar	Unklar	Unklar	Unklar	Unklar	Ja	Ja	Ja	Unklar	Ja
Nikolletti et al. (2005)	Ja	Unklar	Unklar	Ja	Unklar	Ja	Ja	Ja	Unklar	Ja
Yokomizo et al. (2004)	Ja	Unklar	Unklar	Ja	Unklar	Ja	Ja	Ja	Unklar	Ja
„Dauer der Kryotherapie“										
Rocke et al. (1993)	Ja	Unklar	Unklar	Ja	Unklar	Ja	Ja	Ja	Unklar	Ja

5. Diskussion

Die Merkmale der Hauptergebnisse und der Qualität/Glaubwürdigkeit der analysierten Studien werden in diesem Abschnitt diskutiert. Abschliessend wird die vorliegende Arbeit kritisch gewürdigt. Dadurch kann auf die methodischen und theoretischen Einschränkungen der Arbeit eingegangen und die Aussagekraft und Anwendbarkeit der analysierten Studien kritisch hinterfragt werden.

5.1 Diskussion der Merkmale der analysierten Studien

Alle Autoren der acht eingeschlossenen Studien untersuchten die Wirksamkeit der Applikationsformen bei Chemotherapie-induzierter Mukositis. Somit sind alle Studien mit der Fragestellung der vorliegenden Arbeit kohärent.

Sieben der eingeschlossenen Studien zählen zu dem Studiendesign einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie. Eine Studie (Dumontet et al., 1994) weist das Design einer klinisch kontrollierten Studie auf. Sowohl RCT's als auch CCT's zählen zu den Interventionsstudien, jedoch gelten RCT's als „Goldstandard“ bei den Interventionsstudien. Durch eine Zufallsauswahl erfolgt die Randomisierung der Teilnehmer in die Kontrollgruppe oder die Interventionsgruppe, wodurch die Teilnehmer eine Chancengleichheit erhalten, in eine der beiden Gruppen zugeteilt zu werden. Weiter werden bekannte und unbekannte Merkmale der Studienteilnehmer gleichermassen auf die Gruppen verteilt. Somit wird die Ähnlichkeit der Teilnehmer bezüglich den Merkmalen aller Wahrscheinlichkeit nach gewährleistet. Bei der CCT werden die Teilnehmer nicht zufällig der jeweiligen Gruppe zugeordnet, wodurch Bias bezüglich den Merkmalen der Teilnehmer entstehen können (Behrens & Langer, 2004). Daher ist die Stichprobenauswahl ein wesentlicher Prozess, um eine repräsentative Einheit einer Population darzustellen (LoBiondo-Wood & Haber, 2005). Daraus resultiert eine korrekte Auswahl des Studiendesigns in der vorliegenden Arbeit. Durch die Analyse von sieben RCT's und einer CCT waren alle Untersuchungsgruppen bezüglich bekannter und unbekannter Merkmale ähnlich. Weiter konnten dadurch methodische Bias, welche sich auf die Ergebnisse auswirken könnten, minimiert werden. Somit sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit übertragbar.

Sieben Studien wurden mit dem Evidenzgrad III und die Studie von Dumontet et al. (1994) Evidenzgrad IV anhand dem Modell „Klassische Evidenzhierarchie“ von Fineout-Overholt et al. (2005) bewertet. Für die Einschätzung des Evidenzgrades existieren verschiedene Bewertungssysteme, die als einfach anwendbar gelten. Es besteht nach wie vor noch keine Einigkeit über die Methoden, mit der der Evidenzgrad angegeben werden soll (LoBiondo-Wood & Haber, 2005). Die vorliegende Arbeit weist gemäss dem Bewertungssystem von Fineout-Overholt et al. (2005) einen hohen Evidenzgrad auf. Die Evidenz gilt als ein Merkmal

von Qualität. Jedoch kann ein hoher Evidenzgrad nicht mit einer guten Qualität gleichgesetzt werden, da trotz hoher Evidenz nicht zwingend alle Kriterien der Qualität erfüllt sein müssen. Die Studien wurden in Europa, Japan, Amerika und Australien durchgeführt. Kryotherapie ist eine pflegerische Intervention der Wärme- und Kälteapplikation. Die Anwendung dieser physikalischen Therapieform reicht von Asien bis nach Amerika (Hippokrates-Gesundheitsmagazin, 2006). Daher kann davon ausgegangen werden, dass kulturelle oder individuelle Eigenschaften der Studienteilnehmer kaum auf die Ergebnisse der analysierten Studien eingewirkt haben.

Die eingeschlossenen Studien wurden im Zeitraum von 1993 bis 2008 publiziert. Für die meisten evidenzbasierten Übersichtsarbeiten empfehlen LoBiondo-Wood und Haber (2005) die Berücksichtigung der Literatur der letzten drei, vorzugsweise fünf Jahren. Für ein Forschungsprojekt sprechen sie eine Empfehlung von zehn Jahren oder mehr aus. In der vorliegenden Arbeit wurde die Literaturrecherche bezüglich des Zeitraumes nicht eingeschränkt. Es wurden nur wenige Studien innerhalb des empfohlenen Zeitraumes veröffentlicht. Daher wurden alle Studien, die durch die Suchstrategie ermittelt werden konnte und die den definierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, einbezogen.

Die Stichprobengrösse der einzelnen Studien variierten zwischen 22 bis 225 Teilnehmer. LoBiondo und Haber (2005) formulieren bezüglich der Stichprobengrösse keine festgelegten Regeln. Jedoch kann davon ausgegangen werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer repräsentativen Stichprobe mit der Grösse der Stichprobenzahl korreliert. Dementsprechend sollte die Stichprobe so gross wie möglich sein, denn dadurch können die Ergebnisse auf die Gesamtheit einer Population übertragen werden, bei Studien mit kleinen Stichproben ist dies nur bedingt möglich.

Zum Alter der Teilnehmer wurden in sechs Studien keine Angaben gemacht, eine Studie (Sato et al., 2006) schloss lediglich Kinder ein, das Durchschnittsalter der Studie von Dumontet et al. (1994) war 40 Jahre. Weiter wurde lediglich in der Studie von Dumontet et al. (1994) Angaben zum Geschlecht der Teilnehmer gemacht. Onkologische Erkrankungen können in jedem Alter auftreten. Laut Robert Koch-Institut (2012) treten bei Frauen und Männer onkologische Erkrankungen am häufigsten mit 69 Jahren auf. Die Mortalität bei Männer ist im Mittel mit 73 Jahren und bei Frauen mit 76 Jahren. Kinder erkranken ebenso onkologisch, am häufigsten in den ersten drei Lebensjahren (BFS, 2012). Die Chemotherapie gilt als Standardtherapie bei onkologischen Erkrankungen. Laut Hartmann (2003) entwickeln 40% der Patienten, die mit Zytostatika behandelt werden, eine Mukositis und damit eine beeinträchtigte Mundschleimhaut. Folglich kann davon ausgegangen werden, dass in der vorliegenden Arbeit alle Altersklassen, Männer und Frauen vertreten waren. Dementsprechend kann die Wirksamkeit der Applikationsformen von Kryotherapie auf Chemotherapie-induzierter Mukositis für alle vertretenden Altersklassen und sowohl für Männer als auch für Frauen abgeleitet werden.

In sechs Studien wurde die informierte Zustimmung der Teilnehmer schriftlich oder mündlich eingeholt. Die Studie von Sorensen et al. (2008) und Karagözoglu und Ulusoy (2004) wurde zusätzlich durch die lokale Ethikkommission genehmigt. In zwei Studien (Nikoletti et al., 2005; Yokomizo et al., 2004) wurde diesbezüglich keine Angaben gemacht. Laut LoBiondo-Wood und Haber (2005) sollten Patienten einer bestimmten Intervention frei zustimmen oder diese ablehnen dürfen. Auch sollten Versuchspersonen geschützt werden oder deren Rechte sichergestellt sein. In der vorliegenden Arbeit kann folglich davon ausgegangen werden, dass die Studienteilnehmer nach ethischen Richtlinien behandelt und die ethischen Prinzipien wie Autonomie, Anonymität, Gerechtigkeit, Achtung der Privatsphäre und Menschenrechte eingehalten wurden.

In allen acht Studien wurden alle Teilnehmer mit Zytostatika behandelt. In vier der analysierten Studien (Sorensen et al., 2008; Nikoletti et al., 2005; Yokomizo et al., 2004; Rocke et al., 1993) mit Leucovorin/5-Fluorouracil, in einer (Lilleby et al., 2006) dieser acht Studien mit Melphalan und in einer weiteren Studie (Dumontet et al., 1994) mit L-PAM. In zwei Studien (Sato et al., 2006; Karagözoglu & Ulusoy, 2004) wurden keine Angaben zum jeweiligen Zytostatika gemacht. Auch wurden in keiner Studie die Dosierung und der Chemotherapie-Zyklus beschrieben. Es existieren über 200 verschiedene Zytostatika, die in ihrer Aggressivität variieren können. Der Schweregrad der Mukositis wird dementsprechend von der Dosierung und Applikationsart der jeweiligen Zytostatika beeinflusst und kann dadurch unterschiedlich schwer ausgeprägt sein. Somit muss in Betracht gezogen werden, dass die Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit der Applikationsformen von Kryotherapie auf Chemotherapie-induzierter Mukositis in der vorliegenden Arbeit durch die verschiedenen Zytostatika beeinflusst wurden.

Damit die Wirksamkeit der Applikationsformen von Kryotherapie bei Chemotherapie-induzierter Mukositis gemessen werden konnte, wurden in drei Studien die 5 Stufen Schweregradskala nach WHO, in zwei Studien die 5 Stufen Schweregradskala nach NCI-CTC und in einer Studie die ebenfalls 5 Stufen Schweregradskala nach WCCNR und OAG eingesetzt. In zwei Studien wurden eigens für die Studie konzipierte Messinstrumente eingesetzt. Die Reliabilität und Validität gelten als entscheidender Aspekt zur kritischen Bewertung von Forschungsarbeiten. Laut Gottschalk et al. (2003) existieren über 40 Messinstrumente zum Ermitteln des Schweregrad der Mukositis, von denen jedoch nur wenige valide und reliabel sind. Als einfach anwendbar gelten der OAG oder die 5 Stufen Schweregradskala nach WHO. In der vorliegenden Arbeit kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse angemessen miteinander verglichen werden können, da in sechs Studien eine 5 Stufen Schweregradskala mit ähnlichen Kriterien angewandt wurde.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

In der Diskussion der Hauptergebnisse wird die Wirksamkeit der Applikationsformen von Kryotherapie auf Chemotherapie-induzierter Mukositis diskutiert.

Insgesamt untersuchten alle acht Studien die Wirksamkeit der Applikationsformen von Kryotherapie auf Chemotherapie-induzierte Mukositis. Laut Doerr et al. (2007) wird durch die Kryotherapie eine lokale Vasokonstriktion erreicht, wodurch die Anflutung der Zytostatika vermindert wird. Ebenfalls werden durch die Kryotherapie Schmerzen gelindert, ähnlich wie bei einer Lokalanästhesie. In der vorliegenden Arbeit konnten in sieben Studien eine signifikante Reduzierung des Schweregrades der Mukositis ermittelt werden. In der Studie von Dumontet et al. (1994) konnte ebenfalls eine Minimierung der Mukositis aufgezeigt werden, jedoch waren die Ergebnisse nicht signifikant. Folglich konnte die vorliegende Arbeit die Wirksamkeit der Applikationsformen von Kryotherapie bei Chemotherapie-induzierter Mukositis bestätigen.

In der vorliegenden Arbeit wurden drei Kategorien bezüglich der verschiedenen Applikationsformen von Kryotherapie gebildet. Die Kategorie „Monotherapie der Kryotherapie“ analysierten die Studien von Sorensen et al. (2008), Lilleby et al. (2006), Karagözoglu und Ulusoy (2004) und Dumontet et al. (1994). In der „Kombinationstherapie von Kryotherapie mit Medikamenten oder Aromen“ wurden drei Studien untersucht. Rocke et al. (1993) forschten bezüglich „Dauer der Kryotherapie“. Kryotherapie ist eine physikalische Therapieform, die durch Wärme- oder Kälteapplikation, die Haut oder das darunterliegende Gewebe mit Wärme oder Kälte stimulieren soll. Das Grundprinzip der Kryotherapie liegt darin, dem Gewebe Wärme zu entziehen. Es existieren verschiedene Applikationsformen, „Monotherapie der Kryotherapie“, „Kombinationstherapie der Kryotherapie mit Medikamenten oder Aromen“ oder „Dauer der Kryotherapie“ (Hermann, 2003). In der vorliegenden Arbeit sollten die Teilnehmer der vier Studien „Monotherapie der Kryotherapie“ Eiswürfel oder zerkleinerte Eis im Mund schmelzen lassen. Die Teilnehmer der „Kombinationstherapie der Kryotherapie mit Medikamenten oder Aromen“ sollten gleichfalls Eiswürfel im Mund zergehen lassen. Bei Sato et al. (2006) enthielten die Eiswürfel zusätzlich Propanthelin, ein Anticholinergika, welches die Weiterleitung von Nervenimpulsen hemmen soll und gleichzeitig eine Konstriktion der feinen Blutgefäße herbeiführt (Hartmann, 2003). Yokomizo et al. (2004) fügten zum Eiswürfel ebenfalls ein Medikament hinzu. Allopurinol ist ein Urikostatika, welches die Harnsäurebildung im Organismus hemmt (Gröbner & Zöllner, 1989). Bei Nikoletti et al. (2005) bestand der Eiswürfel zusätzlich aus einem Aromaextrakt. In allen drei Studien sollten die Teilnehmer die angereicherten Eiswürfel ebenfalls im Mund schmelzen lassen. Bei Rocke et al. (1993) wurde die Kryotherapie hinsichtlich ihrer Dauer untersucht. Die Teilnehmer erhielten ebenfalls Eiswürfel, die sie im Mund zergehen lassen sollten.

In allen acht Studien erhielten die Teilnehmer Eis, welches sie im Mund schmelzen lassen sollten. Die Eigenschaften des Eises waren in allen acht Studien ähnlich, zerkleinerte Eiswürfel oder Eischips. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der jeweiligen Beschaffenheit des Eises ermittelt werden. Daraus resultiert, dass sowohl die „Monotherapie der Kryotherapie“, als auch die „Kombinationstherapie der Kryotherapie mit Medikamenten oder Aromen“ zu einer signifikanten Reduzierung der Chemotherapie-induzierten Mukositis beitragen.

Die Anwendung der Kryotherapie bezüglich der Dauer wurde in den Studien unterschiedlich praktiziert. Rocke et al. (1994) untersuchten in ihrer Studie ausschliesslich die Dauer der Kryotherapie. Sie verglichen die Wirksamkeit der Applikationsform von Kryotherapie für 30 Minuten und 60 Minuten. Die Teilnehmer sollten vor, während und nach der Chemotherapie Eiswürfel im Mund zergehen lassen. In vier Studien (Sorensen et al., 2008; Sato et al., 2006; Nikoletti et al., 2005; Dumontet et al., 1994) sollten die Teilnehmer ebenfalls vor der Chemotherapie, während der Behandlung und danach kontinuierlich Eiswürfel im Mund schmelzen lassen. Die Dauer der Intervention war bei diesen vier Studien ähnlich und variierte zwischen 30 bis 45 Minuten. Die durchschnittliche Dauer der Kryotherapie betrug 35 Minuten. Karagözoglu und Ulusoy (2004) bestimmten in ihrer Studie, dass die Teilnehmer vor und während der Chemotherapie Eiswürfel im Mund vergehen lassen sollten. Es wurden jedoch keine Angaben gemacht, wie lange die Chemotherapie dauerte. In einer Studie (Lilleby et al. 2006) sollten die Teilnehmer 30 Minuten vor der Behandlung, während der Chemotherapie und bis sechs Stunden danach, Eiswürfel kontinuierlich im Mund schmelzen lassen. Yokomizo et al. (2004) liessen ihre Teilnehmer vor der Chemotherapie, nach zwei, vier und sechs Stunden je einen Allopurinol Eiswürfel im Mund zergehen lassen. In der Literatur wird die Applikationsdauer der Kryotherapie unterschiedlich lange beschrieben und variiert zwischen Kurz- und Langzeitanwendungen (Schöps & Seeger, 2009). In der vorliegenden Arbeit betrug die kürzeste Applikationsdauer 25 Minuten (Nikoletti et al., 2005). Bereits bei dieser Dauer konnte eine signifikante Reduzierung des Schweregrades der Mukositis ermittelt werden. Dementsprechend kann davon ausgegangen werden, dass bereits bei kurzer Anwendung der Schweregrad der Mukositis minimiert werden kann.

In allen acht Studien wurde die Kryotherapie einmalig, am Tag der Chemotherapie, angewandt. In sieben Studien sollten die Teilnehmer bereits vor der Chemotherapie einen Eiswürfel in den Mund nehmen und zergehen lassen. Kurz bevor der gesamte Würfel geschmolzen war, sollten sie erneut einen einnehmen. Dieses Prozedere sollten sie kontinuierlich für die jeweils vorgeschriebene Applikationsdauer weiterführen. Bei Yokomizo et al. (2004) sollten die Teilnehmer vor der Chemotherapie, nach zwei, vier und sechs Stunden lediglich einen Eiswürfel im Mund schmelzen lassen. Gesamthaft erhielten diese Teilnehmer somit vier Eiswürfel. Durch diese Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit kann

davon ausgegangen werden, dass bereits eine geringe Anzahl Anwendungen zur signifikanten Reduzierung des Schweregrades von Chemotherapie-induzierter Mukositis beitragen.

Die Erhebung des Schweregrades der Mukositis wurde in den Studien unterschiedlich praktiziert. In fünf Studien wurde die Mukosa täglich vor und/oder nach der Behandlung vom Pflegepersonal kontrolliert. Bei Sorensen et al. (2008) wurde die Mukosa bei Studienbeginn und beim Start des zweiten Chemotherapiezyklus vom Pflegepersonal inspiziert. Bei Nikoletti et al. (2005) wurde der Grad der Mukositis vor jedem Chemotherapiezyklus und 15 Tage danach, vom Pflegepersonal eingeschätzt. Bei Rocke et al. (1993) wurde der Schweregrad der Mukositis einen Monat nach der Chemotherapie ermittelt. Die Schleimhautzellen gelten als sehr teilungsaktiv und haben eine Lebensdauer von 5-14 Tage (Margulies et al., 2010). Erste Symptome einer Mukositis können bereits drei bis zehn Tage nach der Chemotherapie auftreten. Nach weiteren drei bis fünf Tagen können sich Erytheme und Ulzerationen bilden (Hartmann, 2003). Ein konsequentes orales Assessment ist demzufolge vor, während und nach der Chemotherapie unerlässlich (Onkologiepflege Schweiz, 2005). Obwohl der Zeitpunkt der Einschätzung des Schweregrades der Mukositis in der vorliegenden Arbeit variiert, kann davon ausgegangen werden, dass in allen acht Studien eine beginnende Mukositis durch das orale Assessment erkannt und adäquat eingeschätzt wurde. Mehrheitlich wurde der Schweregrad der Mukositis angepasst und regelmässig erfasst und beurteilt.

In allen acht Studien wurden die Studienteilnehmer von dem Forscher hinsichtlich der auszuführenden Intervention instruiert. Die Einnahme der Eiskügel wurde von den Teilnehmern selbstständig ausgeführt, jedoch waren die Teilnehmer während der gesamten Dauer der Chemotherapie und der auszuführenden Kryotherapie unter der Beaufsichtigung der Forscher. In den Studien von Sorensen et al. (2008), Lilleby et al. (2006); Nikoletti et al. (2005) und Rocke et al. (1994) wurde spezifisch die Patienten Compliance bezüglich der auszuführenden Intervention mittels eines Fragebogens eingeschätzt. Nach Kulbe (2009) wird Compliance als das Befolgen von ärztlichen oder pflegerischen Anordnungen definiert. Voraussetzung dafür ist ein kooperatives Verhalten der Patienten. Somit korreliert jeder Therapieerfolg mit der Patienten Compliance. In der vorliegenden Arbeit und in drei der vier Studien, die zusätzlich die Compliance ermittelten, wurde die Therapietreue mehrheitlich als adäquat eingeschätzt und beurteilt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich Therapietreue ermittelt werden. Daraus resultiert ein positiver Therapieerfolg bezüglich den Ergebnisse dieser Arbeit. In der Studie von Lilleby et al. (2006) konnte die Compliance nicht vollständig adäquat beurteilt werden, da viele Teilnehmer die Applikationsdauer der Kryotherapie kritisierten. Dementsprechend muss in Betracht gezogen werden, dass die Ergebnisse dieser Studie durch die nicht vollständige Therapietreue verfälscht worden sind.

5.3 Diskussion der Qualität/Glaubwürdigkeit

In sieben Studien wurden die Teilnehmer adäquat, mittels angemessenen Ein- und/oder Ausschlusskriterien, rekrutiert. In der Studie von Sato et al. (2006) wurden diesbezüglich keine Angaben gemacht. In keiner Studie wurden die Teilnehmer mittels Zufallsstichprobe rekrutiert. Laut LoBiondo-Wood und Haber (2005) gilt die Stichprobenauswahl mittels Zufallsstichprobe als komplexer und arbeitsintensiver Prozess. Eine Zufallsauswahl ist dann vorhanden, wenn jedes Element die gleiche Chance hat, in die Stichprobe aufgenommen zu werden. Folglich könnte daraus abgeleitet werden, weshalb in der vorliegenden Arbeit die Rekrutierung der Teilnehmer in keiner der acht Studien mittels Zufallsstichprobe erfolgte. Durch die Verwendung von angemessenen Ein- und/oder Ausschlusskriterien können populationsspezifischen Merkmale angegeben werden (LoBiondo-Wood & Haber, 2005). In der vorliegenden Arbeit wurden in sechs Studien angemessenen Ein- und/oder Ausschlusskriterien formuliert. Somit konnte eine Stichprobeneinheit mit populationsspezifischen Merkmalen ausgewählt werden, welche bezüglich den Ergebnissen allgemeine Aussagen ermöglichen.

Die Zuteilung der Teilnehmer in die Untersuchungsgruppen war in sieben Studien unklar. In der Studie von Dumontet et al. (1994) wurde keine Zuteilung vorgenommen. Selektions-Bias können durch eine adäquate verdeckte Zuteilung minimiert werden (Behrens & Langer, 2010). Durch die inadäquate Zuteilung der Teilnehmer können in der vorliegenden Arbeit die Ergebnisse durch Selektions-Bias beeinflusst werden.

In sieben Studien konnten keine Angaben bezüglich einer adäquaten Randomisierung gemacht werden. Bei der Studie von Dumontet et al. (1994) wurde keine Randomisierung durchgeführt. Gemäss Behrens und Langer (2010) wird durch eine adäquate Randomisierung die zufällige Zuteilung der Teilnehmer in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe gewährleistet. Ebenfalls werden dadurch bekannte und unbekannte Merkmale der Teilnehmer gleichmässig in die Gruppen verteilt, wodurch eine Ähnlichkeit der Merkmale entsteht. Dementsprechend können in der vorliegenden Arbeit die Ergebnisse durch eine inadäquate Randomisierung verfälscht worden sein.

In zwei Studien (Dumontet et al., 1994; Sato et al., 2006) waren die Angaben bezüglich einem Follow-up von mehr als 80% unklar. Weiter war keine Begründung der Ausfallsquote ersichtlich. In der Studie von Sorensen et al. (2008), Lilleby et al. (2006) und Karagözoglu und Ulusoy (2004) wurde ein Follow-up von mehr als 80% durchgeführt. In den restlichen drei Studien wurde die Ausfallsquote begründet. Laut Behrens und Langer (2010) werden Ergebnisse durch Ausfälle manipuliert. Durch ein Follow-up von mehr als 80% wird von einer Verfälschung der Ergebnisse nicht ausgegangen, wodurch die Qualität der analysierten Studien sichergestellt wird. In der vorliegenden Arbeit verfügen die analysierten Studien bezüglich dem Follow-up über eine mittlere Qualität.

Bei Sorensen et al. (2008) waren sowohl die Teilnehmer als auch das Pflegepersonal verblindet. In den restlichen sieben Studien wurden zur Verblindung keine Angaben gemacht. Durch eine adäquate Verblindung können systematische Fehler bezüglich den Ergebnissen der analysierten Studien vermieden werden (Behrens & Langer, 2010). In der vorliegenden Arbeit ist fraglich, ob eine Verblindung überhaupt möglich ist, da die Kälte bei den verschiedenen Applikationsformen von Kryotherapie sowohl für die Studienteilnehmer, für die Forscher, als auch für die Pflegefachpersonen spürbar ist. Trotzdem muss davon ausgegangen werden, dass systematische Fehler vorhanden sind, da in sieben Studien die Verblindung als unklar eingeschätzt wurde.

In drei Studien (Sorensen et al., 2008; Karagözoglu & Ulusoy, 2004; Rocke et al., 1993) waren die demographischen und klinischen Daten der Untersuchungsgruppen zu Beginn der Studien ähnlich. In den Studien von Lilleby et al. (2006), Nikoletti et al. (2005) und Yokomizo et al. (2004) wurden diesbezüglich keine Angaben gemacht. Sato et al. (2006) schloss lediglich Kindern ein, es konnten jedoch keine weiteren Daten entnommen werden. In der Studie von Dumontet et al. (1994) konnten keine Unterschiede ermittelt werden, da keine Gruppeneinteilung stattfand. Durch ähnliche patientenbezogene Aspekte, wie das Geschlecht, das Gewicht, das Alter oder die Krankheitsgeschichte werden die Ergebnisse nicht manipuliert, vielmehr wird die Qualität der analysierten Studien dadurch gestützt. In der vorliegenden Arbeit konnte lediglich in drei Studien eine Ähnlichkeit der Untersuchungsgruppen zu Beginn nachgewiesen werden. In drei weiteren Studien kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Untersuchungsgruppen ähnlich sind. Somit wird die Glaubwürdigkeit der analysierten Studien dadurch gesichert.

In allen acht Studien wurden die Studienteilnehmer gleich behandelt. In sieben Studien erhielten die Teilnehmer eine Standardbehandlung oder eine Intervention. In der Studie von Rocke et al. (1993) erhielten die Teilnehmer in beiden Gruppen eine Intervention, die bezüglich der Dauer unterschiedlich war. Damit die Ergebnisse von Studien nicht durch andere Massnahmen beeinflusst werden, ist laut Behrens und Langer (2010) die Gleichbehandlung der Studienteilnehmer von enormer Wichtigkeit. In der vorliegenden Arbeit ist anzunehmen, dass die Ergebnisse auf die Applikationsformen von Kryotherapie zurückzuführen sind, da mehrheitlich eine Gleichbehandlung der Teilnehmer stattfand.

In keiner der acht Studien wechselte ein Teilnehmer die Untersuchungsgruppen. Gemäss Behrens und Langer (2010) würden die bekannten und unbekannten Merkmale der Studienteilnehmer in der Untersuchungsgruppe durch einen Gruppenwechsel ungleichmässig verteilt werden. In der vorliegenden Arbeit kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse bezüglich eines Gruppenwechsels nicht beeinflusst werden.

Eine Poweranalyse wurde in den Studien von Sorensen et al. (2008), Lilleby et al. (2006) und Karagözoglu und Ulusoy, (2004) durchgeführt und erfüllt. Aus den restlichen Studien

konnte diesbezüglich keine Angaben entnommen werden. Mittels Poweranalyse wird eine ausreichende Stichprobengrösse berechnet, um die Wirkung einer Intervention nachweisen zu können (Behrens & Langer, 2010). Da in der vorliegenden Arbeit nur drei Studien eine Poweranalyse durchgeführt und erfüllt haben, muss in Betracht gezogen werden, dass in den verbleibenden Studien die Stichprobengrösse ungenügend war, um eine Effektivität der Wirksamkeit der Applikationsformen von Kryotherapie nachweisen zu können.

Die Ergebnisse aller acht Studien standen mit den Ergebnissen anderer Studien im Einklang. Laut Behrens und Langer (2010) kann eine Steigerung der Aussagekraft von Ergebnisse durch kongruente Ergebnisse früherer Studien erzielt werden. In der vorliegenden Arbeit waren die Ergebnisse mit anderen vergleichbar. Demzufolge können die Ergebnisse als glaubhaft eingeschätzt werden. Durch die Bestätigung der Ergebnisse während einer längeren Zeitspanne wird die Glaubhaftigkeit der Ergebnisse zusätzlich untermauert.

5.4 Kritische Würdigung

Für das Erstellen der vorliegenden Arbeit hat sich die Autorin intensiv mit der bestehenden Literatur auseinandergesetzt. Die Forschungsfrage für die vorliegende systematische Literaturreview bezüglich Wirksamkeit der Applikationsformen von Kryotherapie bei Chemotherapie-induzierter Mukositis konnte durch die analysierten Studien beantwortet werden. Ebenso konnte der Forschungsstand zu der behandelten Thematik dargelegt werden. Ein wichtiger Beitrag zur evidenzbasierten Pflege konnte damit geleistet werden.

Die drei Hauptkonzepte Applikationsformen der Kryotherapie, Chemotherapie-induzierte Mukositis und onkologische Erkrankungen wurden in der Problembeschreibung und im theoretischen Rahmen näher beschrieben. Die Verknüpfung der Konzepte erfolgte im Ergebnis- und Diskussionsteil. Weiter konnten die Hauptkonzepte in der Diskussion mit den Ergebnissen der analysierten Studien in Verbindung gebracht werden.

Die systematische Literaturrecherche erfolgte von November 2011 bis Juni 2012. Durch eine längere Literatursuche in drei pflegerelevanten und themenspezifischen Datenbanken kann angenommen werden, dass bedeutende Literatur nicht übersehen wurde. Im Juni 2013 wurde eine wiederholte systematische Literaturrecherche in den pflegerelevanten und themenspezifischen Datenbanken durchgeführt.

Mittels den definierten Ein- und Ausschlusskriterien konnte sowohl eine RCT von Katranci, Ovayolu, Ovayolu und Sevinc (2012) als auch eine RCT von Heydari, Sharifi und Salek (2012) ermittelt werden, die die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen. Die Vertrauenswürdigkeit der vorliegenden Arbeit hätte durch Berücksichtigung weitere Datenbanken erhöht werden können.

Die verwendeten Suchbegriffe wurden von den drei Hauptbegriffen der vorliegenden Arbeit gebildet. Diese wurden mit dem Operator „AND“ verbunden. Ähnliche Begriffe oder

Synonyme wurden mit dem Operator „OR“ kombiniert, wodurch die Literatursuche erweitert werden konnte. Durch den Gebrauch von Mesh-Begriffen oder Subject-Headings konnten die untergeordneten Begriffe der Hauptkonzepte automatisch integriert werden, was ebenfalls der Erweiterung der Literatursuche diene.

Die Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Vertrauenswürdigkeit der vorliegenden Arbeit konnte durch die detaillierte Festhaltung der systematischen Literaturrecherche gewährleistet und erhöht werden.

Die Ergebnisse der Literaturrecherche wurden durch mehrmaliges, aufmerksames Lesen von Titel und Abstract auf die definierten Ein- und Ausschlusskriterien kritisch überprüft. Somit konnten relevante Studien zur Analyse für die Beantwortung der Forschungsfrage gefunden werden. Die ausgeschlossenen Suchergebnisse, begründet mit dem jeweiligen Ausschlusskriterium, wurden übersichtlich aufgelistet. Dadurch konnten möglich übersehene, relevante Studienergebnisse verhindert werden, was ebenfalls zur Nachvollziehbarkeit und Vertrauenswürdigkeit der vorliegenden Arbeit beitragen konnte. Differente Suchergebnisse wären aus anderen oder ergänzende Suchbegriffe und andere Ein- und Ausschlusskriterien resultiert.

Die Veröffentlichung der eingeschlossenen Studien erfolgte im Zeitraum von 1993 bis 2008. Da bezüglich der Publikationsjahre keine Einschränkungen formuliert wurden, konnten sowohl neuere wissenschaftliche Ergebnisse als auch ältere zum Thema Wirksamkeit der Applikationsformen von Kryotherapie bei Chemotherapie-induzierter Mukositis einbezogen und verknüpft werden.

Die Vertrauenswürdigkeit konnte durch mehrmaliges kritische Lesen, systematisches Zusammenfassen und Analysieren der eingeschlossenen Studien verstärkt werden. Weiter wurde die Vertrauenswürdigkeit durch regelmässige Treffen mit einer professionellen Begleitperson und deren kritischen Feedbacks und der Austausch in Kleingruppen in der Klasse intensiviert. Zusätzlich bestärkten die gesammelten Erfahrungen während dem Praktikum auf der Onkologie/Palliativ die Autorin in ihrem Wissen.

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Studien aufgrund ihrer Resultate analysiert, auch jene, bei denen die Bewilligung durch die Ethikkommission oder das Einholen einer informierten und/oder schriftlichen Zustimmung nicht beschrieben wurde.

Der ethische Aspekt wurde in der vorliegenden Arbeit durch Einbezug ausschliesslich veröffentlichter Literatur, korrektes Zitieren und korrektes Angeben der Literaturquellen verstärkt.

Die Qualitätseinschätzung der einzelnen Studien erfolgte mit dem Beurteilungsbogen nach Behrens und Langer (2010). Mögliche Fehlerquellen bezüglich Qualitätsbeurteilung der Studien müssen in Betracht gezogen werden. Einerseits wurde der Beurteilungsbogen angepasst und dadurch nicht auf Validität und Reliabilität geprüft, andererseits wurde die Qualitätseinschätzung der Studien durch die subjektive Sicht der Autorin eingeschätzt.

Der Evidenzgrad wurde nach Fineout-Overholt et al. (2005) beurteilt. Die Einschätzung des Evidenzgrades wurde dadurch vereinfacht, da sieben Studien das Design eines randomisierten, kontrollierten Versuches und eine Studie das Design eines kontrollierten, klinischen Versuches aufwiesen.

In der vorliegenden Arbeit wurde deutsche, englische oder französische Literatur eingeschlossen. Dadurch könnten möglicherweise relevante Ergebnisse in anderen Sprachen übersehen worden sein. Weiter könnten sich durch Sprachbias mögliche Fehlinterpretationen bei Übersetzung ergeben haben.

Da die Autorin der vorliegenden Arbeit nur über statistische Grundkenntnisse verfügt, könnten eventuell bedeutende statistische Werte nicht berücksichtigt oder falsch interpretiert worden sein.

Die vorliegende Arbeit wurde auf Grammatik, Syntax und Stilistik von mehreren Personen aufmerksam und kritisch überprüft. Weiter wurde die Arbeit von einer Pflegefachperson bezüglich inhaltlicher Fehler begutachtet.

6. Schlussfolgerung

6.1 Empfehlungen für die Pflegepraxis

In der vorliegenden Arbeit konnte keine allgemein gültige Wirksamkeit der Applikationsformen von Kryotherapie bei Chemotherapie-induzierter Mukositis nachgewiesen werden. Dies wurde durch die verschiedenen Applikationsformen und die unterschiedliche Dauer erschwert. Weiter konnte durch die Vielzahl verwendeter Zytostatika und onkologischen Erkrankungen keine durchgängige Aussage formuliert werden. Trotzdem erwies sich die Kryotherapie in den analysierten Studien als mehrheitlich signifikant wirksame Pflegeintervention zur Reduzierung des Schweregrades der Chemotherapie-induzierten Mukositis. Folglich sollte die Möglichkeit der Applikationsformen von Kryotherapie von den Pflegepersonen in die Praxis implementiert werden.

Mehrere Aspekte beeinflussen die Implementierung der Kryotherapie in die Pflegepraxis positiv. Durch die Kryotherapie wird eine Vasokonstriktion erzielt, welche die Anflutung der Zytostatika in die Mukosa minimieren kann (Hermann, 2009). Weiter gilt die Kryotherapie als sehr einfach anwendbar und kostengünstig; sowohl für die Verwendung als auch für die Anschaffung der benötigten Utensilien (Sorensen et al., 2008). Für die Anwendung und Durchführung der Intervention sind keine spezifischen Fachkompetenzen nötig. Während der Durchführung ist keine professionelle Überwachung erforderlich. Die Patienten können daher bezüglich einer korrekten Anwendung der Kryotherapie angeleitet werden. Sie können die Intervention zu Hause durchführen, was die Patienten Compliance durch die zurückgewonnene Autonomie fördern könnte. Die Kryotherapie wurde nicht nur von den Patienten gut toleriert, auch das Pflegepersonal konnte dieser Intervention nichts entgegensetzen. Zudem ist die Kryotherapie mit minimalen Risiken und Nebenwirkungen verbunden. All diese Faktoren sprechen für eine Integration in die Praxis.

Nichtmedikamentöse Interventionen nehmen stetig an Stellenwert zu. Einen wesentlichen Einfluss haben diese alternativen Interventionen mit zunehmendem Leidensdruck. Chemotherapie-induzierte Mukositis ist mit starken Schmerzen, Reduzierung der Lebensqualität und der Unmöglichkeit der enteralen Ernährung verbunden (Hermann, 2009). Es ist daher von enormer Bedeutung, dass Pflegepersonen sich ein Wissen um Alternativen aneignen und Patienten professionell über bestehende Alternativen aufklären und diesbezüglich beraten können.

Die Autorin möchte an dieser Stelle besonders darauf hinweisen, dass die Kryotherapie nicht als Substitution einer medikamentösen Therapie gilt. Kryotherapie sollte sowohl von den Patienten als auch vom Pflegepersonal als sinnvolle Ergänzung betrachtet werden. Weiter muss die Anwendung der Kryotherapie bei jedem Patienten individuell erfolgen, in Einbezug dessen Wünsche, Toleranz und Allgemeinzustand.

6.2 Empfehlungen für die Pflegeausbildung

Onkologische Erkrankungen werden von Pflegepersonen zunehmend begleitet. Die Behandlung der Therapie-induzierten Nebenwirkungen bei onkologischen Erkrankungen stellt für die Pflege eine immense Aufgabe dar. Um dieser Aufgabe gerecht zu werden, sollten die auszubildenden Pflegepersonen bereits frühzeitig ein Verständnis für die Folgen der Therapie-induzierten Nebenwirkungen entwickeln und sich darüber ein angemessenes Wissen aneignen. Eine Mukositis hat gravierende Auswirkungen für die Patienten. Neben den starken Schmerzen, der Reduzierung der Lebensqualität und oftmals der Unmöglichkeit, enteral Nahrung zu sich zu nehmen, verlieren die Patienten wiederholt ihre Autonomie. Sie müssen neben der Krankheitsbewältigung auch noch die Vielzahl der therapieinduzierten Nebenwirkungen akzeptieren und tragen.

Pflegepersonen verbringen die meiste Zeit mit den Patienten, was ein professionelles Handeln unentbehrlich macht. Damit die werdenden Pflegepersonen diesen Anforderungen gerecht werden, müssen diese schon fortlaufend während ihrer Ausbildung auf die Thematik Chemotherapie-induzierte Mukositis aufgeklärt werden. Ihr Wissen sollte sowohl für die medikamentösen als auch für die nichtmedikamentösen Interventionen geschult werden. McCloskey und Bulechek (2000) definieren die Kryotherapie als eine Intervention der Wärme- und Kälteapplikation. Es werden verschiedenen Applikationsformen beschrieben. Das Wissen um diese möglichen Applikationsformen und deren Anwendung könnte als Bestandteil ins Modul der Palliativpflege integriert werden.

6.3 Empfehlungen für die Pflegeforschung

Es sind weitere Forschungen bezüglich Wirkung der Applikationsformen von Kryotherapie auf Chemotherapie-induzierte Mukositis notwendig. Kryotherapie wird in der Literatur sehr häufig beschrieben, jedoch werden die Ergebnisse sehr kontrovers diskutiert. Migliorati et al. (2006) weisen darauf hin, dass eine Signifikanz der Wirksamkeit nur mit weiteren Forschungen nachgewiesen werden können.

In der vorliegenden Arbeit konnten keine allgemeingültige und aussagekräftige Schlussfolgerung gezogen werden. Beeinflusst wurde die Wirksamkeit der Kryotherapie von verschiedenen Applikationsformen mit unterschiedlicher Dauer. Ebenfalls werden für jedes Zytostatika verschiedene und andere Nebenwirkungen beschrieben.

In künftigen Forschungen muss dementsprechend eine Homogenität bezüglich Methode der Kryotherapie geschaffen werden. Des Weiteren müssen die Chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen der jeweiligen Zytostatika spezifiziert und die Dauer der Applikationsform und deren Kontinuität klar definiert werden.

All diese beeinflussenden Faktoren haben in der vorliegenden Arbeit einen bedeutenden Einfluss auf den Effekt der Kryotherapie.

Zukünftig sollten Forschungen mit grösseren Stichproben durchgeführt werden, um repräsentative Ergebnisse zu ermitteln. Ebenfalls könnten Studien spezifisch auf die jeweilige Population eingehen, da nur eine Studie die Wirkung der Applikationsformen von Kryotherapie bei Chemotherapie-induzierter Mukositis bei Kindern und Jugendlichen untersuchte.

Schliesslich sollte in zukünftigen Forschungen immer dasselbe Messinstrument für den Schweregrad der Mukositis verwendet werden.

7. Literaturverzeichnis

Behrens, J., & Langer, G. (2010). *Evidence-based Nursin*. Bern: Verlag Hans Huber.

Beuth, J. (2011). *Gut durch den Krebs - Von Abwehrschwäche bis Zahnfleischbluten: Wie Sie Nebenwirkungen und Beschwerden lindern*. Köln: Trias-Verlag.

Bundesamt-für-Statistik. (2008). *Neuerkrankungen pro Krebslokalisation und Altersklasse*. National Institute for Cancer Epidemiologie and Registration.

Cella, D., Pulliam, J., Fuchs, H., Miller, C., Hurd, D., Wingard, J. R., . . . Giles, F. (2003). Evaluation of Pain Associated with Oral Mucositis during the Acute Period after Administration of High-Dose Chemotherapy. *Cancer*, 406-412.

Doenges, M. E., Moorhouse, M. F., & Geissler-Murr, A. C. (2002). *Pflegediagnosen und Massnahmen*. Bern : Verlag Hans Huber.

Doerr, W., Groetz, K. A., Hartmann, J. T., & Riedenbeck, D. (2007). Orale Mukositis - Experimentelle und klinische Ansätze zur Prävention und Behandlung. *Der Onkologe*, 150-157.

Dumontet, C., Sonet, A., Bastion, Y., Espinouse, D., & Coiffier, B. (1994). Prevention of high dose L-PAM-induced mucositis by cryotherapy. *Bone Marrow Transplantation*, 492-494.

Elting, L. S., Cooksley, C., Chambers, M., Cantor, S. B., Manzullo, E., & Rubenstein, E. B. (2003). The burdens of cancer therapy - Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer Cytopathology; A Cancer Journal for Clinicals*, 1531-1539.

Finout-Overholt, E., Stillwell, S., Melynck, B., & Williamson, K. (2005). Evidence-Based Practice, Step by Step: Asking the Clinical Question: A Key Step in Evidence-Based Practice. *AJN, American Journal of Nursing*, 58-61.

Fischer, M. R., & Bartens, W. (1999). *Zwischen Erfahrung und Beweis - medizinische Entscheidungen und Evidence-Based Medicine*. Bern; Göttingen; Toronto; Seattle: Verlag Hans Huber.

- Globocan. (2008). *Globocan - Section of Cancer Information*. Abgerufen am 25. April 2012 von www.globocan.iarc.fr
- Gottschalck, T., Dassen, T., & Zimmer, S. (2003). Assessment-Instrumente zur pflegerischen Beurteilung des Mundes. *Pflege*, 273-282.
- Gröbner, W., & Zöllner, N. (1989). Differentialindikation Urikosurika und Allopurinol. *Journal of Molecular Medicine*, 313-315.
- Hartmann, J. T. (2003). Schleimhauttoxizität und Motilitätsstörung. *Onkologe*, 510-518.
- Hermann, J. (2009). Kryotherapie. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 539-542.
- Heydari, A., Sharifi, H., & Salek, R. (2012). Effect of Oral Cryotherapy on Combination Chemotherapy-induced Oral Mucositis: A Randomized Clinical Trial. *Middle East Journal of Cancer*, 55-65.
- Hippokrates-Gesundheitsmagazin. (2006). *Arte TV*. Von <http://www.arte.tv/de> Abgerufen am 12. Mai 2013 von www.arte.tv/de
- Hohenberger, W. (2010). Onkologische Forschung und Therapie in Deutschland. *Onkologie*, 33-34.
- InstitutesofHealth, N. (2013). *NIH Pain Consortium*. Von NIH Pain Consortium: www.painconsortium.nih.gov Abgerufen am 4. April 2013 von www.painconcoortium.nih.gov
- Karagözoglu, S., & Ulusoy, M. (2004). Chemotherapy: the effect of oral cryotherapy on the developement of mucositis. *Cancer Care*, 754-765.
- Kath, R., & Hartmann, M. (2005). Gesundheitsökonomische Evaluation des Mammakarzinoms. *Der Onkologe* 11, 152-163.
- Katranci, N., Ovayolu, N., Ovayolu, O., & Sevinc, A. (2012). Evaluation of the effect of crytherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy- a randomized controlled trial. *European Journal of Research*, 339-344.

- Krebsliga. (2012). *Krebsliga Schweiz - Gemeinsam gegen Krebs*. Abgerufen am 25. April 2012 von www.krebsliga.ch
- Kulbe, A. (2009). *Grundwissen Psychologie, Soziologie und Pädagogik*. Stuttgart: W.Kohlhammer Druckerei GmbH.
- Lilleby, K., Garcia, T., McDonnell, P., Taber, R., Holmberg, L., Maoney, D., . . . Bensinger, W. (2006). A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan dot decrease the serverity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 37, 1031-1035.
- LoBiondo-Wood, G., & Haber, J. (2005). *Pflegeforschung: Methode-Bewertung-Anwendung*. München: Elsevier GmbH.
- Margulies, A., Bigler-Perrotin, L., Willems Cavalli, Y., & Bachmann-Mettler, I. (2007). Orale Mukositis bei Patienten unter Tumortherapie. *Der Onkologe*, 350-355.
- Margulies, A., Kroner, T., Gaisser, A., & Bachmann-Mettler, I. (2010). *Onkologische Krankenpflege*. Springer Verlag .
- Mayer, H. (2011). *Pflegeforschung anwenden*. Wien: Facultas Verlags- und Buchhandels AG.
- McCloskey, J., & Bulechek, G. (2000). *Nursing Interventions Classification (NIC)*. St. Louis : Mosby - Year Book.
- McCloskey-Dochterman, J., & Bulechek, G. M. (2012). *Pflegeinterventionsklassifikation (NIC)*. Bern: Verlag Hans Huber.
- Migliorati, C. A., Oberle-Edwards, L., & Schubert, M. (2006). The role of alternativ and natural agents, cryotherapy, and/or laser management of alimentary mucositis. *Supportive care in cancer*, 533-540.
- Miller, R. E. (2007). What is Cancer? Cancer Treatment Chemotherapy Radiation Coping With Cancer. *Sweet Mackenzie*, 16-18.

- NICER. (2011). *NICER - National Institut for Cancer Epidemiology and Registration*. Abgerufen am 25. April 2012 von www.nicer.org
- Nikoletti, S., Hyde, S., Shaw, T., Myers, H., & Kristjanson, L. (2005). Comparison of plain ice and flavoured ice for preventing oral mucositis associated with the use of 5-Fluorouracil. *Cancer Care*, 750-753.
- OnkologiepflegeSchweiz. (2005). *Onkologiepflege Schweiz*. Abgerufen am 1. Juni 2012 von <http://www.onkologiepflege.ch/>
- Phianmongkhol, Y., Srisomboon, J., & Na nakorn, M. (2010). Evaluation of Preventing Chemotherapy Induced Oral Mucositis Project in Patients with Cancer of the Female Reproductive System at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital, Thailand. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 561-566.
- Robert Koch-Institut. (2012). *Zentrum für Krebsregisterdaten*. Abgerufen am 26. April 2014 von <http://www.krebsdaten.de>
- Rocke, L., Loprinzi, C., Lee, J., Kunselman, S., Iverson, R., Finck, G., . . . Pierson, N. (1993). A Randomized Clinical Trial of Two Different Durations of Oral Cryotherapy for Prevention of 5-Fluorouracil-Related Stomatitis. *Cancer Care*, 2234-2238.
- Rost, D., & Riemann, J. F. (2008). Gastrointestinale Nebenwirkungen einer onkologischen Therapie - Probleme rechtzeitig erkennen, Belastungen reduzieren. *Best practice - Onkologie*, 46-54.
- Sato, A., Saisho-Hattori, T., Koizumi, Y., Mingeishi, M., Iinuma, K., & Imaizumi, M. (2006). Prophylaxis of Mucosal Toxicity by Oral Propantheline and Cryotherapy in Children with Malignancies Undergoing Myeloablative Chemo-Radiotherapy. *Tohoku University Medical Press*, 315-320.
- Schlömer, G. (2000). Evidence-based Nursing. Eine Methode für die Pflege? *Pflege* 13, 47-52.
- Schöps, P., & Seeger, D. (2009). Physikalisch-medizinische Therapien bei akuten und chronischen Schmerzen. *Der Schmerz*, 191-212.

Schröter, C., & Lanz, S. (2009). *Medikamentöse Tumorthapien - Chemotherapie, Antihormontherapie, Immuntherapien*. Bern: Krebsliga Schweiz.

Schwarz, T. (2011). *Planet Wissen*. Abgerufen am 25. April 2012 von www.planet-wissen.de

Schweiz, O. P. (2005). *Onkologiepflege Schweiz*. Von Onkologiepflege Schweiz : Abgerufen am 12. April 2013 von www.onkologiepflege.ch

Schweizerische Eidgenossenschaft. (2012). Bundesgesetz über die Krankenversicherung. Schweiz.

Soensen, J., Skovsgaard, T., Bork, E., Damstrup, L., & Ingeberg, S. (2008). Doble-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study of Chlorhexidine Prophylaxis for 5-Fluorouracil-based Chemotherapy-induced Oral Mucositis with Nonblinded Randomized Comparision to Oral Cooling (Cryotherapy) in Gastrointestinale Malignancies. *American Cancer Society*, 1600-1606.

Wehner, J. (2012). *MedizInfo*. Abgerufen am 29. Mai 2012 von <http://www.medizinfo.de>

WHO. (2012). *WHO - Cancer*. Abgerufen am 25. April 2012 von www.who.int

Wittekind, C., & Tannapfel, A. (2006). Prinzipien der Pathologie in der Onkologie. In H.-J. Schmoll, K. Höffken, & K. Possinger, *Kompendium Internistische Onkologie* 351-382. Springer Verlag.

Yokomizo, H., Yoshimatsu, K., Hashimoto, M., Ishibashi, K., Umehara, A., Yoshida, K., . . . Ogawa, K. (2004). Prophylactic efficacy of Allopurinol Ice Ball for Leucovorin/5-Fluorouracil Therapy-induced Stomatitis. *Anticancer Research*, 1131-1134.

8. Anhang

Anhangsverzeichnis

Anhang A: Abkürzungsverzeichnis

Anhang B: Ergebnisse der Suchstrategie

Anhang C: Liste der eingeschlossenen Studien anhand der Kriterien

Anhang D: Liste der ausgeschlossenen Studien anhand der Kriterien

Anhang E: Zusammenfassung der analysierten Studien

Anhang F: Einteilung des Evidenzgrades nach Fineout-Overholt et al. (2005)

Anhang G: Beurteilung der Qualität der analysierten Studien

Anhang A: Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 12: Abkürzungen

WCCNR	Western Consortium Cancer Nursing Research
OAG	The Oral Assessment Guide
NCI CTC	National Cancer Institute - Chemotherapie-Induziert
ADR	Nicht bekannt - eigens konzipiertes Messinstrument
WHO	World Health Organisation
DNA	Desoxyribonukleinsäure
TNM-Klassifikation	Einteilung des Tumorstadiums
MRI	Magnetresonanz- oder Kernspintomographie
EBN	Evidence Based Nursing
UICC	International union against cancer
ICD-O-3-Code	International Classification of Diseases for Oncology, 3. Auflage 2000
CTCAE	common terminology criteria adverse events
Pubmed	Public Medline
CINAHL	Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature Print Index
Cochrane	The Cochrane Library
NIC	Nursing Interventions Classification

Anhang B: Ergebnisse der Suchstrategie

Tabelle 13: Ergebnisse der Suchstrategie

Datenbank	Suchstrategie	Treffer	Mehrfachauufführungen innerhalb der Datenbank	Auswahl anhand der Ein-und/oder Ausschlusskriterien	Doppelfunde	Verbleiben
PubMed	#1 Cancer	2672818		• Keine Interventionsstudie	6	
	#2 Cold Therapy	39098		• Publikation nicht in englischer oder deutscher Sprach	1	
	#3 Cryotherapy (Mesh)	18738				
	#4 Mucositis (Mesh)	637		• Titel und/oder Abstract gaben keine Hinweis auf Applikationsformen von Kryotherapie und auf das Outcome Mukositis:	4	
	#5 Stomatits (Mesh)	10635				
	#6 Chemotherapy	2295566				
	#7 Chemotherapy, Adjuvant (Mesh)	26294		• Doppelbefunde	28	
	#8 (#2 OR #3)	39098				
	#9 (#4 OR #5)	11164				
	#10 (#6 OR #7)	2295566				
	#11 (#1 AND # 8 AND #9 AND #10)	47	0		0	8
Cochrane	#1 Cancer	48101				
	#2 Cold Therapy	905				
	#3 Cryotherapy (Mesh)	795				
	#4 Mucositis (Mesh)	1087				
	#5 Stomatits (Mesh)	1269				
	#6 Chemotherapy	26746				
	#7 Chemotherapy, Adjuvant (Mesh)	6076				
	#8 (#2 OR #3)	1624				
	#9 (#4 OR #5)	2058				
	#10 (#6 OR #7)	26746				
	#11 (#1 AND # 8 AND #9 AND #10)	4	0		4	0

Datenbank	Suchstrategie	Treffer	Mehrfachauufführungen innerhalb der Datenbank	Auswahl anhand der Ein-und/oder Ausschlusskriterien	Doppelfunde	Verbleiben
CINAHL	#1 Cancer	117811	0	• Keine Interventionsstudie	0	
	#2 Cold Therapy	2617		• Publikation nicht in englischer oder deutscher Sprach	0	
	#3 Cryotherapy (Mesh)	935		• Titel und/oder Abstract gaben keine Hinweis auf Applikationsformen von Kryotherapie und auf das Outcome Mukositis:	2	
	#4 Mucositis (Mesh)	231		• Doppelbefunde	15	
	#5 Stomatits (Mesh)	1163				
	#6 Chemotherapy	21737				
	#7 Chemotherapy, Adjuvant (Mesh)	4028				
	#8 (#2 OR #3)	3462				
	#9 (#4 OR #5)	1345				
	#10 (#6 OR #7)	21737				
	#11 (#1 AND # 8 AND #9 AND #10)	19			2	0

Anhang C: Liste der eingeschlossenen Studien anhand der Kriterien

Tabelle 14: Liste der Einschlusskriterien

Einschlusskriterien	
1	Ergebnisse, welche das Design einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie oder einer klinischen kontrollierten Studie aufweisen
2	Publikation in englischer oder deutscher Sprache
3	Ergebnisse, deren Titel und/oder Abstract Hinweise auf die Applikationsform von Kryotherapie und das Outcome Mukositis geben

Tabelle 15: Liste der eingeschlossenen Studien anhand der Einschlusskriterien

Titel	Autor	Jahr	Datenbank
Doble-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study of Chlorhexidine Prophylaxis for 5-Fluorouracil-based Chemotherapy-induced Oral Mucositis with Nonblinded Randomized Comparison to Oral Cooling (Cryotherapy) in Gastrointestinale Malignancies.	Sorensen, J.B., Skovsgaard, T., Bork E., Damstrup, L. & Ingeberg, S.	2008	PubMed
A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan do decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous blood stem cell transplantation	Lilleby, K., Garcia, P., Gooley, T., McDonnell, P., Taber, R., Holmberg, L., Maoney, DG., Press, OW. & Bensinger, W.	2006	PubMed
Prophylaxis of Mucosal Toxicity by Oral Propantheline and Cryotherapy in Children with Malignancies Undergoing Myeloablative Chemo-Radiotherapy	Sato, A., Saisho-Hattori, T., Minegishi, M., Iinuma, K. & Imaizumi, M.	2006	PubMed
Comparison of plain and flavoured ice for preventing oral mucositis associated with the use of 5-Fluorouracil	Nikoletti, S., Hyde, S., Shaw, T., Myers, H. & Kristjanson, L.J	2005	PubMed
Chemotherapy: the effect of oral cryotherapy on development of mucositis	Karagözoglu, S. & Ulusoy, M.	2004	PubMed
Prophylactic efficacy of allopurinol ice ball for leucovorin/5-fluorouracil therapy-induced stomatitis	Yokomizo, H., Yoshimatsu, K., Hahimoto, M., Ishibaschi, K., Umehara, A., Fujimoto, T., Wtanabe, K. & Ogawa, K.	2004	PubMed
Prevention of high dose L-PAM-induced mucositis by cryotherapy	Dumontet, C., Sonet, A., Bastion, Y., Espinouse, D. & Coiffier, B	1994	PubMed
A Randomized Clinical Trial of Two Different Durations of Oral Cryotherapy for Prevention of 5-Fluorouracil-Relates Stomatitis	Rocke, L.K., Loprinzi, C.L., Kunselman, S.J., Iverson, R.K., Finck, G., Lifsey, D., Glaw, K.C., Stevens, B.A., Hatfield, A.K., Vaughn, N.L., Bartel, J. & Pierson, N.	1994	PubMed

Anhang D: Liste der ausgeschlossenen Studien anhand der Kriterien

Tabelle 16: Liste der Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien	
1	Ergebnisse, welche nicht das Design einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie oder einer klinischen kontrollierten Studie aufweisen
2	Publikation nicht in englischer oder deutscher Sprache
3	Ergebnisse, deren Titel und/oder Abstract keinen Hinweis auf die Applikationsform von Kryotherapie und das Outcome Mukositis geben

Tabelle 17: Liste der ausgeschlossenen Studien anhand der Ausschlusskriterien

Titel	Autor	Jahr	Ausschluss- kriterium	Datenbank
Five year follow up of survival and relapse in patients who received cryotherapy during high-dose chemotherapy for stem cell transplatation shows no safety concerns	Svanberg A., ÖHrn K., BirgegARd G.	2012	3	CINAHL
Oral Mucositis: Etiology and Clinical and Pharmaceutical Management	Zur E.	2012	1, 3	CINAHL
Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment	Worthington HV., Clarkson JE., Bryan G., Furness S., Glenny A., Littlewood A., McCabe MG., Meyer S., Khalid T.	2011	1, 3	CINAHL
Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment	He M.	2011	1, 3	CINAHL
Treatment and prevention of cancer treatment related oral mucositis	Ruiz-Esquide G., Nervi B., Vargas A., Maiz A.	2011	1, 3	PubMed
The risk for oral mucositis and the effect of cryotherapy in patients after the BEAM and HD-I-PAM 200 mg/m ² autologous hematopoietic stem cell transplantation	Vokuka S., Bystricka E., Scudlova J., Mazur E., Visokaiova M., Vasilieva E., Brandejsova R., Chvojková I., Vrabčova M., Vitkova J.	2011	1,3	CINAHL
Oral cryotherapy reduces mucositis and improves nutrition-a randomised controlled trail	Svanberg A., Öhm K., Birgegard G.	2010	3	CINAHL
Prevention and treatment of oral mucositis	Gondim FM., Gomes IP., Firmino F.	2010	1, 2	CINAHL
Chemotherapy-induced oral dysfunction: a literature review	MCGowan D.	2008	1, 3	CINAHL
Current concepts in the pathogenesis and management of oral mucositis as a complication of cancer therapy	Moutasim KA., Tappuni AR.	2008	1, 3	CINAHL

Titel	Autor	Jahr	Ausschluss- kriterium	Datenbank
NCCN Task Force Report.Prevention and management of mucositis in cancer care	Bensinger W., Schubert M., Ang KK., Brizel D., Brown E., Eilers JG., Elting L., Mittal BB., Schattner MA., Spielberg R., Treister NS., Trotti AM 3rd	2008	1, 3	PubMed
Putting evidence into practice: evidence-based interventions for the management of oral mucositis	Harris DJ., Eilers J., Harriman A., Cashavelly BJ., Maxwell C.	2008	1, 3	PubMed
Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment	Worthington HV., Clarkson JE., Eden OB.	2007	1, 3	PubMed
Palifermin: new drug. Prevention of oral mucositis: inappropriate evaluation	Nicht bekannt	2007	1, 3	PubMed
Questions about the role of palifermin in fluorouracil-based therapy for metastatic colorectal cancer	Haines IE.	2007	1, 3	PubMed
Cancer treatment-induced oral mucositis	Alterio D., Jereczek-Fossa BA., Fiore MR., Piperno G., Ansarin M., Orecchia R	2007	1, 3	PubMed
Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis	Keefe DM., Schubert MM., Elting LS., Sonis ST., Epstein JB., Raber-Durlacher JE., Migliorati CA., McGuire DB., Hutchins RD., Peterson DE.	2007	1, 3	PubMed
Cryotherapy for the prevention of high-dose melphalan-induced oral mucositis	Mori T., Aisa Y., Yamazaki R., Mihara A., Ikeda Y., Okamoto S.	2006	1	PubMed
Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: results of meta-analyses	Stokman MA., Spijkervet FK., Boezen HM., Schouten JP., Roodenburg JL., de Vries EG.	2006	1, 3	PubMed
Oral health in renal transplant recipients administered cyclosporin A or tacrolimus	Spolidorio LC., Spolidorio DM., Massucato EM., Neppelenbroek KH., Camphana NH, Sanches MH.	2006	1, 3	PubMed
Brief oral cryotherapy for the prevention of high-dose melphalan-induced stomatitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients	Mori T., Yamazaki R., Aisa Y., Nakazato T., Kudo M., Yashima T., Kondo S., Ikeda Y., Okamoto S.	2006	1	PubMed

Titel	Autor	Jahr	Ausschluss- kriterium	Datenbank
Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment	Worthington HV., Clarkson JE., Eden OB.	2006	1, 3	PubMed
Mouthwash, ice chips prevent chemotherapy-associated oral mucositis in study reported at ESMO Congress	Nicht bekannt	2006	1, 3	CINAHL
Review: prophylactic interventions reduce oral mucositis in patients with cancer receiving chemotherapy or radiation therapy	Shaw JE.	2006	1, 3	CINAHL
The role of alternative and natural agents, cryotherapy, and/or laser for management of alimentary mucositis	Migliorati CA., Oberle-Edwards L., Schubert M.	2006	1, 3	PubMed
Oral and gastrointestinal mucositis: novel insights into pathophysiology and potential therapies	Peterson DE.	2005	1, 3	CINAHL
Prevention of oral mucositis due to 5-fluorouracil treatment with oral cryotherapy	Baydar M., Dikilitas M., Sevinc A., Aydogdu I.	2005	1	PubMed
Prevention of high-dose melphalan-induced mucositis by cryotherapy	Tartarone A., Matera T., Toman G., Vigliotti ML., Di Renzo N.	2005	1	PubMed
Chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: review of preventive strategies and treatment	Saadeh CE.	2005	1, 3	PubMed
Chemotherapy-induced oral mucositis: new approaches to prevention and management	Wright J., Feld R., Knox J.	2005	1, 3	PubMed
Oral cryotherapy for the prevention of high-dose melphalan-induced stomatitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients	Aisa Y., Mori T., Kudo M., Yashima T., Kondo S., Yokoyama A., Ikeda Y., Okamoto S.	2005	1	PubMed
Prevention and treatment of oropharyngeal mucositis following cancer therapy: are there new approaches?	Kwong KK.	2004	1, 3	PubMed
Novel therapies	Peterson DE., Beck SL., Keefe DM.	2004	1, 3	PubMed
Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis	Scully C., Epstein J., Sonis S.	2004	1, 3	PubMed
Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis and management	Epstein JB., Schubert MM.	2003	1, 3	PubMed

Titel	Autor	Jahr	Ausschluss- kriterium	Datenbank
Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment	Clarkson JE., Worthington HV., Eden OB	2003	1, 3	PubMed
Sucralfate mouthwash for prevention and treatment of 5-fluorouracil-induced mucositis: a randomized, placebo-controlled trial	Nottage M., McLachlan SA., Brittain MA., Oza A., Hedley D., Feld R., Siu LL., Pond G., Moore MJ.	2003	3	PubMed
Prevention and treatment of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis	Demarosi F., Bez C., Carrassi A.	2002	1, 3	PubMed
Cochrane reviews. Interventions for preventing oral mucositis or oral candidiasis for patients with cancer receiving chemotherapy (excluding head and neck cancer)	Clarkson JE., Worthington HV., Eden OB.	2001	1, 3	CINAHL
Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment	Köstler WJ., Hejna M., Wenzel C., Zielinski CC.	2001	1, 3	PubMed
Diabetes insipidus in a patient with a highly malignant B-cell lymphoma and stomatitis	Breidert M., Schimmelpfenning C., Kittner T., Helwig A., Ehninger G.	2000	1, 3	PubMed
Management of mucositis: a systematic review of the evidence	Jakson KC II, Wellman M.	2000	1, 3	CINAHL
Management of chemotherapy-induced stomatitis	Wojtaszek C.	2000	1, 3	CINAHL
Prevention of oral mucositis or oral candidiasis for patients with cancer receiving chemotherapy (excluding head and neck cancer)	Clarkson JE., Worthington HV., Eden OB	2000	1, 3	PubMed
Research controversies in management of oral mucositis	Biron P., Sebban C., Gourmet R., Chvetzoff G., Philip I., Blay JY.	2000	1, 3	PubMed
A phase II study of 5-fluorouracil leucovorin and interferon-alpha in the treatment of patients with metastatic or recurrent gastric carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study	Hudes GR., Lipsitz S., Grem J., Morrissey M., Weiner L., Kugler JW., Benson A 3rd	1999	3	PubMed
Prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients	Nicht bekannt	1998	1, 3	CINAHL
Inhibition of 5-fluorouracil-cisplatin-induced stomatitis by oral cryotherapy: use of an ice-bar containing fibrinolysin and deoxyribonuclease combine	Sato A., Kumagai S., Sakaki K., Morikawa H., Song ST., Mori S.	1997	1, 2	PubMed
A phase II trial of edatrexate in patients with advanced renal cell carcinoma. An Eastern Cooperative Oncology Group study	Dreicer R., Probert KJ., Kuzel T., Kirkwood JM., O'Dwyer PF., Loehrer PJ.	1997	3	PubMed

Titel	Autor	Jahr	Ausschluss- kriterium	Datenbank
Viral lesions of the mouth in HIV-infected patients	Itin PH., Lautenschlager S.	1997	1, 3	PubMed
Prospective evaluation of a chamomile mouthwash for prevention of 5-FU-induced oral mucositis	Fidler P., Loprinzi CL., O'Fallon JR., Leitch JM., Lee JK., Hayes DL., Novotny P., Clemens-Schutjer D., Bartel J., Michalak JC.	1996	3	PubMed
Alleviation of cytotoxic therapy-induced normal tissue damage	Loprinzi CL., Foote RL., Michalak J.	1995	1, 3	PubMed
Ice ball cryotherapy for chemotherapy-induced mucositis	Ohyama W., Kano Y., Akutsu M., Tsunoda S.	1994	2	PubMed
Cancer therapy and oral mucositis: An appraisal of drug prophylaxis	Verdi CJ.	1993	1, 3	PubMed
Mouth cooling to prevent doxorubicin-induced stomatitis	Twelves CJ., Seymour AM.	1991	1	PubMed

Anhang E: Zusammenfassung der analysierten Studien

Sorensen J.B., Skovsgaard T., Bork E., Damstrup L. & Ingeberg S. (2008). Doble-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study of Chlorhexidine Prophylaxis for 5-Fluorouracil-based Chemotherapy-induced Oral Mucositis With Nonblinded Randomized Comparison to Oral Cooling (Cryotherapy) in Gastrointestinale Malignancies. *American Cancer Society*, S. 1600 – 1606

Design, Frage / Ziel / Hypothese, Setting, Stichprobe, Randomisierung, Ethik	Intervention, Messinstrumente, Datensammlung, Datenanalyse	Ergebnisse	Diskussion, Schlussfolgerungen , Evidenzgrad nach Fineout-Overholt et al. (2005)
DESIGN Doppel-verblindete, Placebo-kontrollierte RCT FRAGE/ZIEL/HYPOTHESE <u>Fragestellung:</u> 1. Präventive Wirkung von Kryotherapie bei OM? 2. Präventive Wirkung von Chlorhexidin bei OM? 3. Effektivere Intervention? SETTING National University Hospitals, Dänemark STICHPROBE Gesamtstichprobe: 225 TN Effektive Stichprobe: 206 TN <u>Einschlusskriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> • Magen- oder Darmkrebs • Behandlung mit 5-FU • 1. Therapie • gesunde orale Mukosa • guter Zahnstatus • TN geben informierte Zustimmung <u>Ausschlusskriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> • vorangegangene Radiotherapie des Kopfes oder Nackens • Infektionszeichen • Zahn- oder Mundbeschwerden bei zu kaltem oder zu warmen Getränk RANDOMISIERUNG Randomisierung der TN in Arm A, B oder C. ETHIK <ul style="list-style-type: none"> • Schriftliche und mündliche informierte Zustimmung der TN. • Genehmigung der Studie durch die lokale Ethikkommission. 	INTERVENTION <u>Interventionsgruppe Arm C: Kryotherapie n=67</u> Zerkleinertes Eis 10 Min vor der Chemotherapie bis 35 Min danach im Mund zergehen lassen. Bevor Eis vollkommen geschmolzen ist, neues einnehmen. Intervention kontinuierlich während 45 Min. weiterführen <u>Kombinationsgruppe Arm A: Mundspülung mit Chlorhexidin n=73</u> 10 ml Chlorhexidin (Antiseptikum) 3x pro Tag für je 1 Min. während 3 Wochen <u>Kontrollgruppe Arm B: Mundspülung mit Placebo (Saline) n=66</u> 10 ml Mundspülung 3x pro Tag für je 1 Min während 3 Wochen MESSINSTRUMENTE <u>Mukositis</u> <ul style="list-style-type: none"> • 5 Stufen Schweregradskala nach NCI-CTC • Fragebogen ausgefüllt durch TN bez. Dauer der Intervention, Schwere der Mukositis und weiteren Intervention-induzierten Nebenwirkungen. DATENSAMMLUNG Datensammlung über TN bez. Alter, Rauchstatus und Prothesenträger. TN sollten vor Beginn der Chemotherapie und beim Start des 2. Chemotherapie-Zyklus mittels Fragebogen OM evaluieren. Ebenfalls Beurteilung Mukosa der TN durch PP vor Beginn und beim Start des 2. Chemotherapie-Zyklus. Ausschluss von 19 TN wegen unkorrektem Ausfüllen der Fragebögen. DATENANALYSE <ul style="list-style-type: none"> • Signifikanzniveau $\alpha < 0.05$ • Poweranalyse • verschiedene statistische Tests 	Ergebnisse <u>Mukositis</u> Schweregrad 3-4 am häufigsten in Arm B (33%). In Arm A (13%, $p < 0.01$) und Arm C (11%, $p < 0.005$) Schweregrad signifikant tiefer. Ebenfalls Dauer der Mukositis im Arm B signifikant länger als im Arm A ($p = 0.35$) und C ($p = 0.003$). <u>Compliance & Interventions-induzierte Nebenwirkungen</u> Keine signifikanten Unterschiede in den 3 Behandlungsgruppen bez. PE-Compliance & Interventions-induzierten Nebenwirkungen. <u>Risikofaktoren für orale Mukositis</u> Weder Rauchgewohnheiten noch Alter der TN konnten signifikanten Unterschied ausmachen.	DISKUSSION Chemotherapie-induzierte Mukositis signifikant von den jeweiligen Zytostatika beeinflusst. In dieser Studie wurde gezeigt, dass Inzidenz der Mukositis höher ist, als in vorangegangenen Studien. Möglicher Grund dafür der selbst ausgefüllte Fragebogen der TN. Auch in dieser Studie war Kryotherapie signifikant besser bez. Schweregrad und Dauer der Mukositis als andere Interventionen. Weiter gilt Kryotherapie als sehr einfach anwendbar & kostengünstig & hat keine gravierenden Nebenwirkungen. Nichts desto trotz ist Nutzen der Kryotherapie sehr zytostatika- & dosisabhängig. SCHLUSSFOLGERUNG Dauer und Schweregrad der OM sowohl mittels Kryotherapie als auch Chlorhexidin signifikant reduziert. Beide Interventionen einfach anwendbar und kostengünstig, jedoch zytostatika- und dosisabhängig. EVIDENZGRAD NACH FINEOUT-OVERHOLT ET AL. III

Lilleby K., Garcia P., Gooley T., McDonnell P., Taber R., Holmberg L., Maoney DG., Press OW. & Bensinger W. (2006). A prospective, randomized study of cryotherapie during administration of high-dose melphalan do decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 37, S. 1031-1035

Design, Frage / Ziel / Hypothese, Setting, Stichprobe, Randomisierung, Ethik	Intervention, Messinstrumente, Datensammlung, Datenanalyse	Ergebnisse	Diskussion, Schlussfolgerungen, Evidenzgrad nach Fineout-Overholt et al. (2005)																																												
DESIGN Prospektive RCT FRAGE/ZIEL/HYPOTHESE <u>Hypothese:</u> Prävention Mukositis mittels Eischips bei hochdosiertem Melphalan. 1. Reduzierung Schweregrades 3-4 2. Reduzierung SZ und künstlicher Ernährung (TPN) SETTING Fred Hutchinson Cancer Research Center in Seattle STICHPROBE Gesamtstichprobe 41 TN • 21 TN in IG: • 20 TN in KG, effektiv 19 TN: <u>Einschlusskriterien</u> • Multiples Myelom • Therapie mit Melphalan • > 18 Jahre • informierte Zustimmung • noch keine vorgängige autogene Transplantation RANDOMISIERUNG Randomisierung der TN in IG oder KG ETHIK Informierte Zustimmung der TN	INTERVENTION Beginn mit Mephalan-Therapie 2 Tage vor Transplantation. <u>Interventionsgruppe: Kryotherapie</u> 1 Unze zerkleinertes Eis 30 Min. vor der Behandlung einnehmen. Erneut Eis zu sich nehmen, bevor Eis total geschmolzen ist. Dieses Prozedere kontinuierlich für 6 h weiterführen. <u>Kontrollgruppe: Standardbehandlung mit GlucoSaline</u> 30 Min. vor Behandlung raumtemperiere GlucoSaline einnehmen. Für 30 Min. im Mund behalten. Danach wieder frische GlucoSaline zu sich nehmen. Dieses Prozedere ebenfalls kontinuierlich für 6 h weiterführen. MESSINSTRUMENTE <u>Mukositis</u> • 5 Stufen Schweregradskala nach NCI-CTC (National Cancer Institute) • Orales Assessment • Fragenbogen mit 10 Stufen Skala für TN DATENSAMMLUNG Tgl. Inspektion der Mukosa und Schweregradeinschätzung nach NCI durch PP/Forscher Tgl. Ausfüllen der Fragebögen von TN. Ausschluss eines TN von KG → wollte in IG DATENANALYSE • Signifikanzniveau $\alpha < 0.05$ • Poweranalyse • Verschiedene statistische Tests	Ergebnisse TN-Compliance nicht vollständig adäquat, wegen Dauer der Kryotherapie. <u>Mukositis</u> Schweregrad der Mukositis signifikant tiefer in IG als in KG ($p=0.005$). Ebenfalls signifikanten Unterschied vs. IG & KG hinsichtlich Tage, der bestehenden Mukositis ($p=0.001$) Bezüglich Fragebögen der TN mehrere signifikante Unterschiede vs. IG & KG <table> <tr> <th></th><th>Eischips n=21</th><th>Normale Saline n=19</th><th>p-Wert</th></tr> <tr> <td>NCI-Skala</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Grad 0</td><td>8</td><td>0</td><td></td></tr> <tr> <td>Grad 1</td><td>8</td><td>4</td><td></td></tr> <tr> <td>Grad 2</td><td>2</td><td>1</td><td></td></tr> <tr> <td>Grad 3</td><td>3</td><td>14</td><td></td></tr> <tr> <td>Grad 4</td><td>0</td><td>0</td><td></td></tr> <tr> <td>Inzidenz von Grad 3-4</td><td>14 %</td><td>74 %</td><td>0.0005</td></tr> <tr> <td>Tage der künstlichen Ernährung</td><td></td><td></td><td>0.04</td></tr> <tr> <td>Tage von i.v. Analgetika</td><td></td><td></td><td>0.0003</td></tr> <tr> <td>Tage der Hospitalisation</td><td></td><td></td><td>0.11</td></tr> </table>		Eischips n=21	Normale Saline n=19	p-Wert	NCI-Skala				Grad 0	8	0		Grad 1	8	4		Grad 2	2	1		Grad 3	3	14		Grad 4	0	0		Inzidenz von Grad 3-4	14 %	74 %	0.0005	Tage der künstlichen Ernährung			0.04	Tage von i.v. Analgetika			0.0003	Tage der Hospitalisation			0.11	DISKUSSION 40 TN, eingeteilt in IG und KG, Behandlung entweder mittels Kryotherapie oder raumtemperierter GlucoSaline. Signifikante Unterschiede bez. Mukositis-Schweregrad, Inzidenz von Grad 3-4, Analgetikaverabreichung und künstliche Ernährung bei IG. Ebenfalls restlichen LA's weniger beeinträchtigt. Somit Hypothesenbestätigung, Kryotherapie als präventive Intervention für Mukositis, durch vasokonstriktive Wirkung der Kryotherapie. Kryotherapie 30 Min. vor der Mephalan-Therapie bis 6 h danach angewandt. Möglicherweise bereits eine kürzere Anwendung prophylaktisch nützlich. SCHLUSSFOLGERUNG Kryotherapie jederzeit anwendbar, ohne vorausgegangene Behandlungen. Weiter ist diese Intervention kostengünstig und gut tolerierbar. Unklar, ob Wirkung der Kryotherapie auch bei anderen Zytostatika und ob dadurch Unterschied bez. Dauer der Anwendung vorhanden. Ebenfalls unklar, ob Wirkung der Kryotherapie auch bei Radiotherapie vorhanden. EVIDENZGRAD NACH FINEOUT-OVERHOLT ET AL. III
	Eischips n=21	Normale Saline n=19	p-Wert																																												
NCI-Skala																																															
Grad 0	8	0																																													
Grad 1	8	4																																													
Grad 2	2	1																																													
Grad 3	3	14																																													
Grad 4	0	0																																													
Inzidenz von Grad 3-4	14 %	74 %	0.0005																																												
Tage der künstlichen Ernährung			0.04																																												
Tage von i.v. Analgetika			0.0003																																												
Tage der Hospitalisation			0.11																																												

Karagözoglu S. & Ulusoy M. (2004). Chemotherapy: the effect of oral cryotherapy on the development of mucositis. *Cancer Care*, S. 754-765

Design, Frage / Ziel / Hypothese, Setting, Stichprobe, Randomisierung, Ethik	Intervention, Messinstrumente, Datensammlung, Datenanalyse	Ergebnisse	Diskussion, Schlussfolgerungen , Evidenzgrad nach Fineout-Overholt et al. (2005)
DESIGN RCT FRAGE/ZIEL/HYPOTHESE <u>Ziel:</u> Untersuchung der Wirkung von Kryotherapie auf Chemotherapie-induzierte Mukositis <u>Hypothese:</u> <ul style="list-style-type: none"> Keinen Einfluss der Kryotherapie auf Entwicklung und Schwere der Chemotherapie-induzierter Mukositis. SETTING Lungenklinik von Cumhuriyet University Training Hospital STICHPROBE Geplante Stichprobe: 71 TN Effektive Stichprobe: 60 TN <ul style="list-style-type: none"> 30 TN in IG 30 TN in KG <u>Ausschlusskriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> TN mit 1. Chemotherapie Nur 1 Zytostatika Mundschleimhauttumore Infektionszeichen RANDOMISIERUNG Randomisierung der TN ETHIK <ul style="list-style-type: none"> Ethikkommission von Cumhuriyet University, School of Medicine Informierte Zustimmung der TN 	INTERVENTION <u>Interventionsgruppe: Kryotherapie:</u> Zirkulation von speziell abgerundete Eiswürfel 5 Min. vor und während der Chemotherapie im Mund. Bevor ein Eiswürfel vollständig geschmolzen war, sollte ein neuer eingenommen werden. Instruktion der TN bez. 5 Stufen Schweregradskala nach WHO. <u>Kontrollgruppe: Standardbehandlung</u> Mundhygiene nach Standard MESSINSTRUMENTE <u>Mukositis</u> <ul style="list-style-type: none"> 5 Stufen Schweregradskala nach WHO durch TN bez. Schweregrad Mukositis 5 Stufen Schweregradskala nach WHO durch Forscher/PP bez. Dauer Mukositis Oraler pH-Wert Mess-Skala DATENSAMMLUNG Datensammlung der TN bez. Alter, Geschlecht, Körperliche Erkrankungen, Zahnprothesen, Rauch- und Alkoholkonsumstatus, Karies, Parodontitis, Zahnpflegegewohnheiten, Xerostomie, Essgewohnheiten, Gewicht, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen Datensammlung vor und nach Behandlung von TN selber und PP DATENANALYSE <ul style="list-style-type: none"> Signifikanzniveau $\alpha < 0.05$ Poweranalyse Verschiedene statistische Tests SPSS 	Ergebnisse <u>Mukositis bez. Schweregrad, Dauer&pH-Wert</u> Signifikanter Unterschied vs. IG & KG bez. Schweregrad der Mukositis ($p < 0.05$). Dauer der Mukositis in der IG signifikant kürzer ($p < 0.05$). Ebenfalls signifikante Unterschiede vs. IG & KG bez. Schweregrad und Dauer bei Beurteilung durch PP ($p < 0.05$). Auch pH-Wert nach Chemotherapie signifikant höher vs. IG & KG ($p < 0.05$). Daraus resultiert, durch höheren pH-Wert, Reduzierung der Mukositisentstehung. Wiederlegung vieler vermutlicher Risikofaktoren. Keine Beeinflussung von Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Zahnprothesen, Rauch- & Alkoholgewohnheiten, Xerostomie, Mundhygiene, Essgewohnheiten oder andere Medikamente bez. der Entstehung von Mukositis.	DISKUSSION Reduzierung von Schweregrad & Dauer der Chemotherapie-induzierten Mukositis durch Kryotherapie. Bestätigung von anderen Studien. Ebenfalls Ausbreitung oraler Mukositis zu Stomatitis variiert erheblich und kann durch Kryotherapie reduziert werden. Wiederlegung für gewöhnlich angenommenen Risikofaktoren der Mukositisentstehung. Alkalischer pH-Wert von grosser Bedeutung hinsichtlich Entstehung von Mukositis. Folgende Empfehlungen ausgesprochen: <ul style="list-style-type: none"> Kryotherapie 5 min. vor Chemotherapie anwenden Kryotherapie bei allen Therapien anwenden, nicht nur bei 1. Chemotherapie Effektivität Kryotherapie bei Chemotherapie-induzierter Mukositis mit anderen Zytostatika weiter untersuchen Weitere Studien mit grösseren Stichprobe durchführen SCHLUSSFOLGERUNG Mukositis gilt als häufige Komplikation bei onkologischen Therapien. Kosten, Pflege und Mortalität steigen durch keine Behandlung. Ebenfalls Reduzierung der Lebensqualität. Fehlen eines Standards bez. Behandlung von Chemotherapie-induzierter Mukositis. Dementsprechend enorme Wichtigkeit von Kryotherapie bei Chemotherapie-induzierter Mukositis, da Anwendung billig und einfach. EVIDENZGRAD NACH FINEOUT-OVERHOLT ET AL. III

Dumontet C., Sonet A., Bastion Y., Espinouse D. & Coiffier B. (1994). Prevention of high dose L-PAM-induced mucositis by cryotherapy. *Bone marrow transplantation*, S. 492-494

Design, Frage / Ziel / Hypothese, Setting, Stichprobe, Randomisierung, Ethik	Intervention, Messinstrumente, Datensammlung, Datenanalyse	Ergebnisse	Diskussion, Schlussfolgerungen, Evidenzgrad nach Fineout-Overholt et al. (2005)
DESIGN Prospektive CCT FRAGE/ZIEL/HYPOTHESE <u>Fragestellung:</u> Rolle oralen Kryotherapie auf Prävention Chemotherapie-induzierter Mukositis bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen. SETTING Hämatologie des Centre Hospitalier Lyon Sud STICHPROBE Gesamtstichprobe: 22 TN <u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Non Hodgkin's Lymphom • Hodgkin's Erkrankungen • Multiples Myelom RANDOMISIERUNG Keine Randomisierung. ETHIK Informierte Zustimmung der TN.	INTERVENTION <u>Kryotherapie</u> Eiswürfel vor, während und für 30 Minuten nach der Behandlung im Mund zergehen lassen. MESSINSTRUMENTE <u>Mukositis</u> 5 Stufen Schweregradskala nach WHO DATENSAMMLUNG Datensammlung der TN bez. Alter und Geschlecht <ul style="list-style-type: none"> • 8 Männer & 12 Frauen • Durchschnittsalter 40 Jahre (22-60 Jahre) Einschätzung der Mukositis nach der Chemotherapie DATENANALYSE Nicht bekannt	Ergebnisse Inzidenz von Mukositis bei hochdosiertem Zytostatika L-PAM stark erhöht. Trotzdem Vorbeugung oraler Mukositis mit Kryotherapie, jedoch nur, falls Behandlung der TN einzig mit L-PAM.	DISKUSSION 2 Mechanismen von Wichtigkeit bei Vorbeugung Chemotherapie-induzierter Mukositis: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit L-PAM • Temperatur-abhängige Reduzierung von L-PAM Zytostatika. Bereits thermische Anpassungen beim Zytostatika L-PAM beschrieben. SCHLUSSFOLGERUNG Resultate dieser klinischen Studie mit RCT belegen. EVIDENZGRAD NACH FINEOUT-OVERHOLT ET AL. IV

Sato A., Saisho-Hattori T., Koizumi Y., Minegishi M., Iinuma K. & Imaizumi M. (2006). Prophylaxis of Mucosal Toxicity by Oral Propantheline and Cryotherapy in Children with Malignancies Undergoing Myeloablative Chemo-Radiotherapy. *Tohoku University Medical Press*, S. 315-320

Design, Frage / Ziel / Hypothese, Setting, Stichprobe, Randomisierung, Ethik	Intervention, Messinstrumente, Datensammlung, Datenanalyse	Ergebnisse	Diskussion, Schlussfolgerungen , Evidenzgrad nach Fineout-Overholt et al. (2005)
DESIGN Retrospektive RCT FRAGE/ZIEL/HYPOTHESE <u>Fragestellung:</u> Nutzen der Kombinationsprophylaxe von Propanthelin und Kryotherapie auf orale Mukositis. SETTING Universitätsspital, Tohoku STICHPROBE Gesamtstichprobe: 24 Kinder <ul style="list-style-type: none"> • Kombinationsgruppe: 12 Kinder • Interventionsgruppe: 5 Kinder Kontrollgruppe: 7 Kinder RANDOMISIERUNG Randomisierung der TN . ETHIK Informierte Zustimmung der TN	INTERVENTION <u>Kombinationsgruppe: Kryotherapie/Propanthelin</u> Eiswürfel mit Propanthelin 5-10 Min. vor, während und bis 30 Min. nach Behandlung im Mund behalten zur Kühlung der Mundhöhle und des Rachen. <u>Interventionsgruppe: Kryotherapie:</u> Entweder Kryotherapie mit Propanthelin oder Kryotherapie analog Kombinationsgruppe <u>Kontrollgruppe: Unterstützende Intervention</u> Verabreichung zusätzliche Medikamente zur Prophylaxe. Tägliche professionelle Pflege von PP MESSINSTRUMENTE <u>Mukositis</u> 5 Stufen Schweregrad Skala nach WHO <u>Infektiöse Komplikationen</u> Fiebermessung > 38°C CRP > 3 mg/dl DATENSAMMLUNG Maligne onkologische Erkrankungen bei allen TN. 19 Knaben und 5 Mädchen von April 1993 bis März 1997 therapiert. Tägliche Kontrolle oralen Mukositis vom PP nach der Behandlung. DATENANALYSE <ul style="list-style-type: none"> • Signifikanzniveau $\alpha < 0.05$ • Verschiedene statistische Tests 	Ergebnisse <u>Mukositis</u> In Kombinationsgruppe Grad der oralen Mukositis signifikant tiefer, als in anderen beiden Gruppen ($p=0.0069$). Bei Interventionsgruppe keinen signifikanten Unterschied bez. erhaltener Intervention. <u>Infektiöse Komplikationen</u> Fiebertage und CRP-Wert bei Kombinationsgruppe kleiner als in anderen beiden Gruppen. <u>Klinischer Verlauf und Intervention-induzierten Nebenwirkungen</u> Keine Beeinflussung der 3 verschiedenen Interventionen auf klinischen Verlauf und keine Interventions-induzierten Nebenwirkungen. Mehrheitlich TN-Compliance gut.	DISKUSSION Mukositis gilt als gravierende und strenge Komplikation bei onkologischen Behandlung. Dadurch erhöhtes Risiko zur Entstehung von Infektionen, Schmerzen. In verschiedene Studien bereits Interventionen zur Reduzierung vorhanden, meist nicht kosteneffektiv und ungeeignet für jüngere PE. Ebenfalls in verschiedene Berichten Nutzen von oraler Kryotherapie und Propanthelin aufgezeigt. Kryotherapie und Propanthelin nicht teuer und ebenfalls anwendbar bei Kindern. Kombinationstherapie von Kryotherapie und Propanthelin gute Behandlung und ebenfalls für Kinder geeignet. Zusätzlich Reduzierung der Inzidenz und Schweregrad mit dieser Kombinationstherapie. Eventuell Kombination auch Prophylaxe bei infektiösen Komplikationen. SCHLUSSFOLGERUNG Schwierigkeiten für Schlussfolgerung wegen limitierten Anzahl und ungleichmässige Zuteilung TN Schliesslich signifikante Reduzierung Inzidenz und Schweregrades EVIDENZGRAD NACH FINEOUT-OVERHOLT ET AL. III

Nikoletti, S., Hyde, S., Shaw, T., Myers, H., & Kristjanson, L. J. (2005). Comparison of plain ice and flavoured ice for preventing oral mucositis associated with the use of 5 fluorouracil. *Cancer care* , 750-753.

Design, Frage / Ziel / Hypothese, Setting, Stichprobe, Randomisierung, Ethik	Intervention, Messinstrumente, Datensammlung, Datenanalyse	Ergebnisse	Diskussion, Schlussfolgerungen , Evidenzgrad nach Fineout-Overholt et al. (2005)																														
DESIGN Crossover RCT FRAGE/ZIEL/HYPOTHESE <u>Ziel:</u> Vergleich von Eis und aromatisiertem Eis, 1. Ermittlung der Effektivität der jeweiligen Beschaffenheit des Eises 2. Ermittlung der Erwartungen der Patienten im Gegensatz zur Standardbehandlung 3. Evaluation der negativen Aspekte der Kryotherapie hinsichtlich Patientencompliance SETTING Ambulatorium für Chemotherapie in Perth, Westaustralien. STICHPROBE Geplante Stichprobengrösse 79TN Effektive Stichprobengrösse 67 TN RANDOMISIERUNG Randomisierung der TN mit zufällige Reihenfolge der jeweiligen Interventionen. ETHIK Nicht bekannt	INTERVENTION Behandlung der TN mit jeder Intervention für 1 Chemotherapiezyklus während 3 Chemotherapien. <u>Kombinationsgruppe: Kryotherapie mit Aroma</u> Lutschen von Eis oder Eischips im Mund für 5 Minuten vor, während & 20 Minuten nach der Chemotherapie. <u>Interventionsgruppe: Kryotherapie</u> Analog Kombinationsgruppe <u>Kontrollgruppe: Standardbehandlung</u> Mundpflege mit normalem oder salzigem Wasser 4-mal täglich und Gebrauch von weichen Zahnbürste und milden Zahnpasta. MESSINSTRUMENTE <u>Mukositis</u> •5Stufen Schweregradskala nach WCCNR (Western Consortium Cancer Nursing Research) ≠ reliabel •OAG (Oral Assessment Guide) = reliabel •TN-Fragebogen bez. Komfort ,Zufriedenheit mit Kryotherapie & unterstützende Faktoren Compliance. <u>Schmerzen</u> •Visuelle analog Skala (VAS) des durchschnittlichen Mundschmerz DATENSAMMLUNG Messung des Grades der orale Mukositis vor und nach 15 Tagen (Zeitpunkt der höchsten Inzidenz oraler Mukositis) bei jedem der drei Chemotherapiezyklen durch PP 12 Patienten aufgrund Tod, AZ-Verschlechterung, starke Reaktion auf Chemotherapie, Transportprobleme und Spitalwechsel ausgeschlossen. DATENANALYSE • Benutzung verschiedener statistischer Tests.	Ergebnisse <u>Mukositis</u> Reduzierung des Schweregrades der Mukositis bei beide Formen der oralen Kryotherapie Signifikant mehr Mukositis bei Standardbehandlung alleine. <u>Schmerzen</u> Signifikante Differenzen zwischen Standardbehandlung und Kryotherapie (P=0.009) <table><tr><th>Variable</th><th>Intervention</th><th>P-Wert</th></tr><tr><td colspan="3">Model 1: OAG</td></tr><tr><td rowspan="4">Behandlung</td><td>Standard – Eis</td><td>0.002</td></tr><tr><td>Standard – Aroma Eis</td><td>0.003</td></tr><tr><td>Eis -</td><td>0.872</td></tr><tr><td>Aroma Eis</td><td></td></tr><tr><td colspan="3">Model 2: WCCNR</td></tr><tr><td rowspan="4">Behandlung</td><td>Standard – Eis</td><td>0.021</td></tr><tr><td>Standard – Aroma Eis</td><td>0.012</td></tr><tr><td>Eis -</td><td>0.774</td></tr><tr><td>Aroma Eis</td><td></td></tr><tr><td rowspan="2">Leucovorin</td><td>Leucovorin – nicht Leucovorin</td><td>0.050</td></tr></table> <u>Negative Aspekte der Kryotherapie</u> 1. Geschmack des aromatisierten Eis in Begleitung mit Nausea, Sensibilitätsstörung & Kopf-SZ 2. Dauer der Kryotherapie → Eis angenehmer als aromatisiertes Eis	Variable	Intervention	P-Wert	Model 1: OAG			Behandlung	Standard – Eis	0.002	Standard – Aroma Eis	0.003	Eis -	0.872	Aroma Eis		Model 2: WCCNR			Behandlung	Standard – Eis	0.021	Standard – Aroma Eis	0.012	Eis -	0.774	Aroma Eis		Leucovorin	Leucovorin – nicht Leucovorin	0.050	DISKUSSION Kryotherapie individualisieren, da Vorlieben der TN bez. normalem oder aromatisiertem Eis variieren. Ebenfalls individuelle Anpassung der Eiswürfelgrösse, da Meinungen ebenfalls variieren. Alternative Geschmäcke des aromatisierten Eis anbieten. Ggf. evaluieren, ob gefrorene Fruchtsäfte ebenfalls effektiv wären. Weiter TN Möglichkeit bieten, um Kryotherapie zu Hause durchführen zu können, um zeitlichem Aspekt gerecht zu werden. SCHLUSSFOLGERUNG Nutzen von Kryotherapie überwiegt trotz verschiedenen negativen Aspekten. Dennoch individuelle Anpassung der Kryotherapie für jeden TN. Wissen der PP um Alternativen und um Kryotherapie anbieten zu können. Diese auch offerieren, um individuelle Pflege zu gewährleisten & Pflegequalität zu optimieren. EVIDENZGRAD NACH FINEOUT-OVERHOLT ET AL. III
Variable	Intervention	P-Wert																															
Model 1: OAG																																	
Behandlung	Standard – Eis	0.002																															
	Standard – Aroma Eis	0.003																															
	Eis -	0.872																															
	Aroma Eis																																
Model 2: WCCNR																																	
Behandlung	Standard – Eis	0.021																															
	Standard – Aroma Eis	0.012																															
	Eis -	0.774																															
	Aroma Eis																																
Leucovorin	Leucovorin – nicht Leucovorin	0.050																															

Yokomizo H., Yoshimatsu K., Hashimoto M., Ishibashi K., Umehara A., Yoshida K., Fujimoto T., Watanabe K. & Ogawa K. (2004). Prophylactic efficacy of Allopurinol Ice Ball for Leucovorin/5-fluorouracil Therapy-induced Stomatitis. *Anticancer Research* 24, S.1131-1134

Design, Frage / Ziel / Hypothese, Setting, Stichprobe, Randomisierung, Ethik	Intervention, Messinstrumente, Datensammlung, Datenanalyse	Ergebnisse	Diskussion, Schlussfolgerungen , Evidenzgrad nach Fineout-Overholt et al. (2005)																		
<div>DESIGN</div> <div>RCT</div> <div>FRAGE/ZIEL/HYPOTHESE</div> <div>Hypothese: Prävention Mukositis induziert durch Leucovorin/5-Fluorouracil mittels gefrorener Allopurinol-Lösung.</div> <div>SETTING</div> <div>Women's medical University Daini Hospital, Tokyo</div> <div>STICHPROBE</div> <div>Gesamtstichprobe 52 TN<ul style="list-style-type: none">KG: 20 TNIG: 32 TN</div> <div>Einschlusskriterien<ul style="list-style-type: none">Kolon-CALV/5-FU Therapie</div> <div>RANDOMISIERUNG</div> <div>Randomisierung der TN</div> <div>ETHIK</div> <div>N.b</div>	<div>INTERVENTION</div> <div>Kombinationsgruppe: Allopurinol Eiswürfel Einnahme Allopurinol eines Eiswürfels vor Chemotherapie, nach 2 h, 4h und 6h, bis zur vollständig Schmelzung. Interventionsgruppe: Kryotherapie Ebenfalls Einnahme eines Eiswürfels vor Chemotherapie, nach 2 h, 4h und 6h bis zur vollständigen Schmelzung</div> <div>MESSINSTRUMENTE</div> <div><ul style="list-style-type: none">ADR = Toxische Kriterien von dem National Cancer Institute</div> <div>DATENSAMMLUNG</div> <div>Klinischer Vergleich von TN mit Mukositis in IG und KG</div> <div>DATENANALYSE</div> <div><ul style="list-style-type: none">Verschiedene statistische Tests</div>	<div>Ergebnisse</div> <div>TN der KG entwickelten weniger Mukositis als TN der IG. Ebenfalls Schweregrad der Mukositis bei der KG signifikant tiefer als bei IG (p= 0.00187).</div> <div>Keine signifikanten Unterschiede vs KG & IG bez. klinischem Verlauf der onkologischen Erkrankung.</div> <table><tr><th>Grad</th><th>0</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th></tr><tr><td>IG n=32</td><td>17</td><td>11</td><td>2</td><td>2</td><td>0</td></tr><tr><td>KG n=20</td><td>17</td><td>2</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr></table>	Grad	0	1	2	3	4	IG n=32	17	11	2	2	0	KG n=20	17	2	1	0	0	<div>DISKUSSION</div> <div>Einteilung der Pathogenese der Chemotherapie-induzierten Mukositis in primär und sekundär:<ul style="list-style-type: none">Primär: Zerstörung der MucosaSekundär: Infektionen durch die Leukopenie</div> <div>Einschluss von Allopurinol-Lösungen oder Kryotherapie bei verschiedenen Behandlungen der Chemotherapie-induzierten Mukositis.</div> <div>Wirkungsmechanismus der Kryotherapie verhindert Anflutung der Zytostatika durch Vasokonstriktion.</div> <div>Hypothesenformulierung der Kombinationstherapie von Kryotherapie und Allopurinol aufgrund Wissen um Wirkungsmechanismen von Kryotherapie und Allopurinol.</div> <div>Ein weiterer positiver Effekt der Kombinationstherapie; klinische Verlauf der onkologischen Erkrankung wird nicht beeinflusst, d.h Interventionen beeinflussen Tumorerkrankung und deren Therapie nicht negativ.</div> <div>SCHLUSSFOLGERUNG</div> <div>Allopurinol-Eiswürfel können bei Chemotherapie-induzierter Mukositis präventiv wirken. Jedoch weitere RCT's nötig, um Resultate zu bestätigen.</div> <div>EVIDENZGRAD NACH FINEOUT-OVERHOLT ET AL.</div> <div>III</div>
Grad	0	1	2	3	4																
IG n=32	17	11	2	2	0																
KG n=20	17	2	1	0	0																

Rocke L.K., Loprinzi C.L., Lee J.K., Kunselman S.J., Iverson R. K., Finck G., Lifsey D., Glaw K.C., Stevens B.A., Hatfield A.K., Vaughn N.L., Bartel J. & Pierson N. (1993). A Randomized Clinical Trial of Two Different Durations of Oral Cryotherapy for Prevention of 5-Fluorouracil-Related Stomatitis. *Cancer*, S. 2234-2238

Design, Frage / Ziel / Hypothese, Setting, Stichprobe, Randomisierung, Ethik	Intervention, Messinstrumente, Datensammlung, Datenanalyse	Ergebnisse	Diskussion, Schlussfolgerungen , Evidenzgrad nach Fineout-Overholt et al. (2005)
DESIGN RCT FRAGE/ZIEL/HYPOTHESE <u>Fragestellung:</u> Steigerung der Kryotherapie-Wirksamkeit bei längerer Dauer der Anwendung? SETTING North Central Cancer Treatment Group & Mayo Klinik in Illinois STICHPROBE Gesamtstichprobe 178 TN. <ul style="list-style-type: none"> Behandlungsarm 30 Minuten: 90 TN Behandlungsarm 60 Minuten: 89 TN <u>Einschlusskriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> 1. Chemotherapie mit 5-FU während 5 aufeinanderfolgenden Tagen RANDOMISIERUNG Randomisierung der TN. ETHIK Informierte Zustimmung gemäss bundesstaatlichen Richtlinien der TN	INTERVENTION Instruktion TN, Einnahme von Eis 5 Min. vor jeder Chemotherapie. Erneute Einnahme von Eis kurz vor vollständigen Schmelzung. Prozedere kontinuierlich während 30 oder 60 Min. weiterführen. Behandlung der TN im jeweils anderen Behandlungsarm beim 2. Chemotherapiezyklus, jedoch nur bei mildem Schweregrad der Mukositis MESSINSTRUMENTE <u>Mukositis</u> <ul style="list-style-type: none"> 4 Stufen Schweregradskala für Forscher 4 Stufen Schweregradskala für TN <u>PE-Compliance</u> TN-Fragebogen zur Einschätzung Schweregrad Mukositis nach ihrem Empfinden Bewertung der TN-Compliance von unabhängigem PP mittels Fragebogen . DATENSAMMLUNG Zu Beginn Datensammlung von TN bez. Rauchstatus, Prothesenträger (Gebiss) und ihres Behandlungszentrums. Verwendung dieser Angaben zur Zahnfleischzustand-Einschätzung des jeweiligen TN. Einschätzung Schweregrad der Mukositis je 1 Mt. nach Behandlung von PP/TN. Ebenfalls Beantwortung des Fragebogens durch TN und PP. Ausschluss von 1 TN im Behandlungsarm 30 Min., wegen weiteren med. Problemen DATENANALYSE <ul style="list-style-type: none"> Signifikanzniveau $\alpha < 0.05$ Benutzung verschiedener statistischer Test. 	Ergebnisse <u>Mukositis</u> <ul style="list-style-type: none"> Schweregrad Mukositis eingeschätzt durch TN vs. 30 Min. & 60 Min. $p = 0.009$ Schweregrad Mukositis eingeschätzt durch PP vs. 30 Min. & 60 Min. $p = 0.37$ Durchschnittliche Anzahl Tage bez. Mukositis $p = 0.91$ <ul style="list-style-type: none"> ➔ Mukositisgrad für beide Behandlungsarme war gleich, d.h. dauerunabhängig ➔ Einzig ältere PE & Zahnprothesenträger entwickelten öfter Mukositis ➔ Die 30.-min. Kryotherapie wurde praktisch von allen TN sehr gut toleriert ➔ Viele TN beklagten die Dauer der 60. min. Kryotherapie. 	DISKUSSION Annahme, dass 60 minütige Behandlung wirksamer, als 30 minütige wurde nicht bestätigt. Grad der Mukositis in beiden Interventionsgruppen ähnlich, jedoch wesentlich niedriger als in KG einer vorangegangenen Studie. Reduzierung Mukositis enorm wichtig, da dadurch Verringerung SZ und Verbesserung Lebensqualität Zusätzlich durch Reduzierung der Mukositis bez. PE-Compliance Beschreibung beträchtlicher Zusammenhang zwischen Alter und Grad der Mukositis. Erstaunlich signifikant weniger Mukositis bei Rauchern. Keine signifikanten Unterschiede bez. Zahnfleischzustand oder Geschlecht SCHLUSSFOLGERUNG Trotz Nutzen der 30 minütigen Kryotherapie bez. Mukositis, weitere Forschungen nötig EVIDENZGRAD NACH FINEOUT-OVERHOLT ET AL. III

Anhang F: Einteilung des Evidenzgrades nach Fineout-Overholt et al. (2005)

Klassische Evidenzhierarchie

Tabelle 18: Einteilung des Evidenzgrades

Einteilung des Evidenzgrades	Studiendesign
I	Systematische Reviews oder Metaanalysen aller relevanten RCTs
II	Evidence-based Richtlinien basierend auf systematischen Reviews von RCTs
III	Eine RCT
IV	Experimente ohne Randomisierung, gut designte Fallkontroll- und Kohortenstudien
V	Systematische Reviews von deskriptiven und qualitativen Studien
VI	Einzelne deskriptive oder qualitative Studien
VII	Meinungen von Experten/Expertinnen und/oder Experten/Expertinnenkomitees

(Fineout-Overholt et. al., 2005)

Anhang G: Beurteilung der Qualität der analysierten Studien

Sorensen J.B., Skovsgaard T., Bork E., Damstrup L. & Ingeberg S. (2008). Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study of Chlorhexidine Prophylaxis for 5-Fluorouracil-based Chemotherapy-induced Oral Mucositis With Nonblinded Randomized Comparison to Oral Cooling (Cryotherapy) in Gastrointestinales Malignancies. *American Cancer Society*, S. 1600 – 1606

Frage	Kriterien	Antwort	Bewertung
1. Wurde die Rekrutierung der Studienteilnehmer adäquat durchgeführt?	adäquat: Zufallsstichprobe oder angemessene Ein- und/oder Ausschlusskriterien.	Ja Nein/unklar	Ja
2. Erfolgt die Zuteilung der Studienteilnehmer in die Untersuchungsgruppen adäquat?	adäquat: verdeckte Zuteilung per Telefon oder Internet oder versiegelter, blickdichter Briefumschlag.	Ja Nein/unklar	unklar
3. Wurde eine adäquate Randomisierung durchgeführt?	adäquat: Randomisierung mittels Zufallszahlen oder Zufallszahlentabelle durchgeführt.	Ja Nein/unklar	Ja
4. Waren mindestens 80% der Studienteilnehmer, die am Anfang an der Studie teilnahmen, am Ende noch dabei und wurde Ausfallsquoten begründet?	adäquat: Follow-up > 80% oder Ausfallsquoten begründet.	Ja Nein/unklar	Ja
5. Ist die Verblindung bei dem Pflegepersonal oder den Studienteilnehmern oder den Untersucher durchgeführt worden?	Pflegepersonal oder Studienteilnehmer oder Untersucher sind verblindet.	Ja Nein/unklar	Ja
6. Waren die Untersuchungsgruppen zu Beginn der Studie ähnlich?	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei Studienbeginn.	Ja Nein/unklar	Ja
7. Wurden die Untersuchungsgruppen, abgesehen von der Intervention, gleich behandelt?	Alle wurden gleich behandelt.	Ja Nein/unklar	Ja
8. Wurden alle Studienteilnehmer in der zu Beginn der Studie zugeteilten Gruppe bewertet?	Kein Studienteilnehmer wechselt die Gruppe oder eine Intention-to-Treat- Analyse wurde durchgeführt	Ja Nein/unklar	Ja
9. War die Grösse der Stichprobe ausreichend gewählt, um einen Effekt nachweisen zu können?	Poweranalyse wurde erfüllt	Ja Nein/unklar	Ja
10. Stehen die Ergebnisse im Einklang mit anderen Untersuchungen auf diesem Gebiet?	Ergebnisse sind vergleichbar mit anderen Ergebnissen	Ja Teilweise Nein/unklar	Ja

Lilleby K., Garcia P., Gooley T., McDonnell P., Taber R., Holmberg L., Maoney DG., Press OW. & Bensinger W. (2006). A prospective, randomized study of cryotherapie during administration of high-dose melphalan do decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 37, S. 1031-1035

Frage	Kriterien	Antwort	Bewertung
1. Wurde die Rekrutierung der Studienteilnehmer adäquat durchgeführt?	adäquat: Zufallsstichprobe oder angemessene Ein- und/oder Ausschlusskriterien.	Ja Nein/unklar	Ja
2. Erfolgt die Zuteilung der Studienteilnehmer in die Untersuchungsgruppen adäquat?	adäquat: verdeckte Zuteilung per Telefon oder Internet oder versiegelter, blickdichter Briefumschlag.	Ja Nein/unklar	Nein
3. Wurde eine adäquate Randomisierung durchgeführt?	adäquat: Randomisierung mittels Zufallszahlen oder Zufallszahlentabelle durchgeführt.	Ja Nein/unklar	Ja
4. Waren mindestens 80% der Studienteilnehmer, die am Anfang an der Studie teilnahmen, am Ende noch dabei und wurde Ausfallsquoten begründet?	adäquat: Follow-up > 80% oder Ausfallsquoten begründet.	Ja Nein/unklar	Ja
5. Ist die Verblindung bei dem Pflegepersonal oder den Studienteilnehmern oder den Untersucher durchgeführt worden?	Pflegepersonal oder Studienteilnehmer oder Untersucher sind verblindet.	Ja Nein/unklar	Nein
6. Waren die Untersuchungsgruppen zu Beginn der Studie ähnlich?	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei Studienbeginn.	Ja Nein/unklar	Ja
7. Wurden die Untersuchungsgruppen, abgesehen von der Intervention, gleich behandelt?	Alle wurden gleich behandelt.	Ja Nein/unklar	Ja
8. Wurden alle Studienteilnehmer in der zu Beginn der Studie zugeteilten Gruppe bewertet?	Kein Studienteilnehmer wechselt die Gruppe oder eine Intention-to-Treat- Analyse wurde durchgeführt	Ja Nein/unklar	Ja
9. War die Grösse der Stichprobe ausreichend gewählt, um einen Effekt nachweisen zu können?	Poweranalyse wurde erfüllt	Ja Nein/unklar	Ja
10. Stehen die Ergebnisse im Einklang mit anderen Untersuchungen auf diesem Gebiet?	Ergebnisse sind vergleichbar mit anderen Ergebnissen	Ja Teilweise Nein/unklar	Ja

Karagözoglu S. & Ulusoy M. (2004). Chemotherapy: the effect of oral cryotherapy on the development of mucositis. *Cancer Care*, S. 754-765

Frage	Kriterien	Antwort	Bewertung
1. Wurde die Rekrutierung der Studienteilnehmer adäquat durchgeführt?	adäquat: Zufallsstichprobe oder angemessene Ein- und/oder Ausschlusskriterien.	Ja Nein/unklar	Ja
2. Erfolgt die Zuteilung der Studienteilnehmer in die Untersuchungsgruppen adäquat?	adäquat: verdeckte Zuteilung per Telefon oder Internet oder versiegelter, blickdichter Briefumschlag.	Ja Nein/unklar	Ja
3. Wurde eine adäquate Randomisierung durchgeführt?	adäquat: Randomisierung mittels Zufallszahlen oder Zufallszahlentabelle durchgeführt.	Ja Nein/unklar	Ja
4. Waren mindestens 80% der Studienteilnehmer, die am Anfang an der Studie teilnahmen, am Ende noch dabei und wurde Ausfallsquoten begründet?	adäquat: Follow-up > 80% oder Ausfallsquoten begründet.	Ja Nein/unklar	Ja
5. Ist die Verblindung bei dem Pflegepersonal oder den Studienteilnehmern oder den Untersucher durchgeführt worden?	Pflegepersonal oder Studienteilnehmer oder Untersucher sind verblindet.	Ja Nein/unklar	Ja
6. Waren die Untersuchungsgruppen zu Beginn der Studie ähnlich?	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei Studienbeginn.	Ja Nein/unklar	Ja
7. Wurden die Untersuchungsgruppen, abgesehen von der Intervention, gleich behandelt?	Alle wurden gleich behandelt.	Ja Nein/unklar	Ja
8. Wurden alle Studienteilnehmer in der zu Beginn der Studie zugeteilten Gruppe bewertet?	Kein Studienteilnehmer wechselt die Gruppe oder eine Intention-to-Treat- Analyse wurde durchgeführt	Ja Nein/unklar	Ja
9. War die Grösse der Stichprobe ausreichend gewählt, um einen Effekt nachweisen zu können?	Poweranalyse wurde erfüllt	Ja Nein/unklar	Ja
10. Stehen die Ergebnisse im Einklang mit anderen Untersuchungen auf diesem Gebiet?	Ergebnisse sind vergleichbar mit anderen Ergebnissen	Ja Teilweise Nein/unklar	Ja

Dumontet C., Sonet A., Bastion Y., Espinouse D. & Coiffier B. (1994). Prevention of high dose L-PAM-induced mucositis by cryotherapy. *Bone marrow transplantation*, S. 492-494

Frage	Kriterien	Antwort	Bewertung
1. Wurde die Rekrutierung der Studienteilnehmer adäquat durchgeführt?	adäquat: Zufallsstichprobe oder angemessene Ein- und/oder Ausschlusskriterien.	Ja Nein/unklar	Nein
2. Erfolgt die Zuteilung der Studienteilnehmer in die Untersuchungsgruppen adäquat?	adäquat: verdeckte Zuteilung per Telefon oder Internet oder versiegelter, blickdichter Briefumschlag.	Ja Nein/unklar	Nein
3. Wurde eine adäquate Randomisierung durchgeführt?	adäquat: Randomisierung mittels Zufallszahlen oder Zufallszahlentabelle durchgeführt.	Ja Nein/unklar	Nein
4. Waren mindestens 80% der Studienteilnehmer, die am Anfang an der Studie teilnahmen, am Ende noch dabei und wurde Ausfallsquoten begründet?	adäquat: Follow-up > 80% oder Ausfallsquoten begründet.	Ja Nein/unklar	Nein
5. Ist die Verblindung bei dem Pflegepersonal oder den Studienteilnehmern oder den Untersucher durchgeführt worden?	Pflegepersonal oder Studienteilnehmer oder Untersucher sind verblindet.	Ja Nein/unklar	Nein
6. Waren die Untersuchungsgruppen zu Beginn der Studie ähnlich?	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei Studienbeginn.	Ja Nein/unklar	Nein
7. Wurden die Untersuchungsgruppen, abgesehen von der Intervention, gleich behandelt?	Alle wurden gleich behandelt.	Ja Nein/unklar	Ja
8. Wurden alle Studienteilnehmer in der zu Beginn der Studie zugeteilten Gruppe bewertet?	Kein Studienteilnehmer wechselt die Gruppe oder eine Intention-to-Treat- Analyse wurde durchgeführt	Ja Nein/unklar	Nein
9. War die Grösse der Stichprobe ausreichend gewählt, um einen Effekt nachweisen zu können?	Poweranalyse wurde erfüllt	Ja Nein/unklar	Nein
10. Stehen die Ergebnisse im Einklang mit anderen Untersuchungen auf diesem Gebiet?	Ergebnisse sind vergleichbar mit anderen Ergebnissen	Ja Teilweise Nein/unklar	Ja

Sato A., Saisho-Hattori T., Koizumi Y., Minegishi M., Iinuma K. & Imaizumi M. (2006). Prophylaxis of Mucosal Toxicity by Oral Propantheline and Cryotherapy in Children with Malignancies Undergoing Myeloablative Chemo-Radiotherapy. *Tohoku University Medical Press*, S. 315-320

Frage	Kriterien	Antwort	Bewertung
1. Wurde die Rekrutierung der Studienteilnehmer adäquat durchgeführt?	adäquat: Zufallsstichprobe oder angemessene Ein- und/oder Ausschlusskriterien.	Ja Nein/unklar	Nein
2. Erfolgt die Zuteilung der Studienteilnehmer in die Untersuchungsgruppen adäquat?	adäquat: verdeckte Zuteilung per Telefon oder Internet oder versiegelter, blickdichter Briefumschlag.	Ja Nein/unklar	unklar
3. Wurde eine adäquate Randomisierung durchgeführt?	adäquat: Randomisierung mittels Zufallszahlen oder Zufallszahlentabelle durchgeführt.	Ja Nein/unklar	Unklar
4. Waren mindestens 80% der Studienteilnehmer, die am Anfang an der Studie teilnahmen, am Ende noch dabei und wurde Ausfallsquoten begründet?	adäquat: Follow-up > 80% oder Ausfallsquoten begründet.	Ja Nein/unklar	Ja
5. Ist die Verblindung bei dem Pflegepersonal oder den Studienteilnehmern oder den Untersucher durchgeführt worden?	Pflegepersonal oder Studienteilnehmer oder Untersucher sind verblindet.	Ja Nein/unklar	Unklar
6. Waren die Untersuchungsgruppen zu Beginn der Studie ähnlich?	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei Studienbeginn.	Ja Nein/unklar	Ja
7. Wurden die Untersuchungsgruppen, abgesehen von der Intervention, gleich behandelt?	Alle wurden gleich behandelt.	Ja Nein/unklar	Ja
8. Wurden alle Studienteilnehmer in der zu Beginn der Studie zugeteilten Gruppe bewertet?	Kein Studienteilnehmer wechselt die Gruppe oder eine Intention-to-Treat- Analyse wurde durchgeführt	Ja Nein/unklar	Ja
9. War die Grösse der Stichprobe ausreichend gewählt, um einen Effekt nachweisen zu können?	Poweranalyse wurde erfüllt	Ja Nein/unklar	Unklar
10. Stehen die Ergebnisse im Einklang mit anderen Untersuchungen auf diesem Gebiet?	Ergebnisse sind vergleichbar mit anderen Ergebnissen	Ja Teilweise Nein/unklar	Ja

Nikoletti, S., Hyde, S., Shaw, T., Myers, H., & Kristjanson, L. J. (2005). Comparison of plain ice and flavoured ice for preventing oral mucositis associated with the use of 5 fluorouracil. *Cancer care*, 750-753.

Frage	Kriterien	Antwort	Bewertung
1. Wurde die Rekrutierung der Studienteilnehmer adäquat durchgeführt?	adäquat: Zufallsstichprobe oder angemessene Ein- und/oder Ausschlusskriterien.	Ja Nein/unklar	Ja
2. Erfolgt die Zuteilung der Studienteilnehmer in die Untersuchungsgruppen adäquat?	adäquat: verdeckte Zuteilung per Telefon oder Internet oder versiegelter, blickdichter Briefumschlag.	Ja Nein/unklar	unklar
3. Wurde eine adäquate Randomisierung durchgeführt?	adäquat: Randomisierung mittels Zufallszahlen oder Zufallszahlentabelle durchgeführt.	Ja Nein/unklar	Ja
4. Waren mindestens 80% der Studienteilnehmer, die am Anfang an der Studie teilnahmen, am Ende noch dabei und wurde Ausfallsquoten begründet?	adäquat: Follow-up > 80% oder Ausfallsquoten begründet.	Ja Nein/unklar	Ja
5. Ist die Verblindung bei dem Pflegepersonal oder den Studienteilnehmern oder den Untersucher durchgeführt worden?	Pflegepersonal oder Studienteilnehmer oder Untersucher sind verblindet.	Ja Nein/unklar	Unklar
6. Waren die Untersuchungsgruppen zu Beginn der Studie ähnlich?	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei Studienbeginn.	Ja Nein/unklar	Ja
7. Wurden die Untersuchungsgruppen, abgesehen von der Intervention, gleich behandelt?	Alle wurden gleich behandelt.	Ja Nein/unklar	Ja
8. Wurden alle Studienteilnehmer in der zu Beginn der Studie zugeteilten Gruppe bewertet?	Kein Studienteilnehmer wechselt die Gruppe oder eine Intention-to-Treat- Analyse wurde durchgeführt	Ja Nein/unklar	Ja
9. War die Grösse der Stichprobe ausreichend gewählt, um einen Effekt nachweisen zu können?	Poweranalyse wurde erfüllt	Ja Nein/unklar	Unklar
10. Stehen die Ergebnisse im Einklang mit anderen Untersuchungen auf diesem Gebiet?	Ergebnisse sind vergleichbar mit anderen Ergebnissen	Ja Teilweise Nein/unklar	Ja

Yokomizo H., Yoshimatsu K., Hashimoto M., Ishibashi K., Umehara A., Yoshida K., Fujimoto T., Watanabe K. & Ogawa K. (2004). Prophylactic efficacy of Allopurinol Ice Ball for Leucovorin/5-fluorouracil Therapy-induced Stomatitis. *Anticancer Research* 24, S.1131-1134

Frage	Kriterien	Antwort	Bewertung
1. Wurde die Rekrutierung der Studienteilnehmer adäquat durchgeführt?	adäquat: Zufallsstichprobe oder angemessene Ein- und/oder Ausschlusskriterien.	Ja Nein/unklar	Ja
2. Erfolgt die Zuteilung der Studienteilnehmer in die Untersuchungsgruppen adäquat?	adäquat: verdeckte Zuteilung per Telefon oder Internet oder versiegelter, blickdichter Briefumschlag.	Ja Nein/unklar	Nein
3. Wurde eine adäquate Randomisierung durchgeführt?	adäquat: Randomisierung mittels Zufallszahlen oder Zufallszahlentabelle durchgeführt.	Ja Nein/unklar	Unklar
4. Waren mindestens 80% der Studienteilnehmer, die am Anfang an der Studie teilnahmen, am Ende noch dabei und wurde Ausfallsquoten begründet?	adäquat: Follow-up > 80% oder Ausfallsquoten begründet.	Ja Nein/unklar	Ja
5. Ist die Verblindung bei dem Pflegepersonal oder den Studienteilnehmern oder den Untersucher durchgeführt worden?	Pflegepersonal oder Studienteilnehmer oder Untersucher sind verblindet.	Ja Nein/unklar	Nein
6. Waren die Untersuchungsgruppen zu Beginn der Studie ähnlich?	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei Studienbeginn.	Ja Nein/unklar	Ja
7. Wurden die Untersuchungsgruppen, abgesehen von der Intervention, gleich behandelt?	Alle wurden gleich behandelt.	Ja Nein/unklar	Ja
8. Wurden alle Studienteilnehmer in der zu Beginn der Studie zugeteilten Gruppe bewertet?	Kein Studienteilnehmer wechselt die Gruppe oder eine Intention-to-Treat- Analyse wurde durchgeführt	Ja Nein/unklar	Ja
9. War die Grösse der Stichprobe ausreichend gewählt, um einen Effekt nachweisen zu können?	Poweranalyse wurde erfüllt	Ja Nein/unklar	Unklar
10. Stehen die Ergebnisse im Einklang mit anderen Untersuchungen auf diesem Gebiet?	Ergebnisse sind vergleichbar mit anderen Ergebnissen	Ja Teilweise Nein/unklar	Ja

Rocke L.K., Loprinzi C.L., Lee J.K., Kunselman S.J., Iverson R. K., Finck G., Lifsey D., Glaw K.C., Stevens B.A., Hatfield A.K., Vaughn N.L., Bartel J. & Pierson N. (1993). A Randomized Clinical Trial of Two Different Durations of Oral Cryotherapy for Prevention of 5-Fluorouracil-Related Stomatitis. *Cancer*, S. 2234-2238

Frage	Kriterien	Antwort	Bewertung
1. Wurde die Rekrutierung der Studienteilnehmer adäquat durchgeführt?	adäquat: Zufallsstichprobe oder angemessene Ein- und/oder Ausschlusskriterien.	Ja Nein/unklar	Ja
2. Erfolgt die Zuteilung der Studienteilnehmer in die Untersuchungsgruppen adäquat?	adäquat: verdeckte Zuteilung per Telefon oder Internet oder versiegelter, blickdichter Briefumschlag.	Ja Nein/unklar	unklar
3. Wurde eine adäquate Randomisierung durchgeführt?	adäquat: Randomisierung mittels Zufallszahlen oder Zufallszahlentabelle durchgeführt.	Ja Nein/unklar	Ja
4. Waren mindestens 80% der Studienteilnehmer, die am Anfang an der Studie teilnahmen, am Ende noch dabei und wurde Ausfallsquoten begründet?	adäquat: Follow-up > 80% oder Ausfallsquoten begründet.	Ja Nein/unklar	Ja
5. Ist die Verblindung bei dem Pflegepersonal oder den Studienteilnehmern oder den Untersucher durchgeführt worden?	Pflegepersonal oder Studienteilnehmer oder Untersucher sind verblindet.	Ja Nein/unklar	Unklar
6. Waren die Untersuchungsgruppen zu Beginn der Studie ähnlich?	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei Studienbeginn.	Ja Nein/unklar	Ja
7. Wurden die Untersuchungsgruppen, abgesehen von der Intervention, gleich behandelt?	Alle wurden gleich behandelt.	Ja Nein/unklar	Ja
8. Wurden alle Studienteilnehmer in der zu Beginn der Studie zugeteilten Gruppe bewertet?	Kein Studienteilnehmer wechselt die Gruppe oder eine Intention-to-Treat- Analyse wurde durchgeführt	Ja Nein/unklar	Ja
9. War die Grösse der Stichprobe ausreichend gewählt, um einen Effekt nachweisen zu können?	Poweranalyse wurde erfüllt	Ja Nein/unklar	Unklar
10. Stehen die Ergebnisse im Einklang mit anderen Untersuchungen auf diesem Gebiet?	Ergebnisse sind vergleichbar mit anderen Ergebnissen	Ja Teilweise Nein/unklar	Ja

Glaubwürdigkeit

Tabelle 19: Qualitätsbeurteilungsbogen - Glaubwürdigkeit

Frage	Kriterien	Antwort	Bewertung
1. Wurde die Rekrutierung der Studienteilnehmer adäquat durchgeführt?	adäquat: Zufallsstichprobe oder angemessene Ein- und/oder Ausschlusskriterien.	Ja Nein/unklar	
2. Erfolgt die Zuteilung der Studienteilnehmer in die Untersuchungsgruppen adäquat?	adäquat: verdeckte Zuteilung per Telefon oder Internet oder versiegelter, blickdichter Briefumschlag.	Ja Nein/unklar	
3. Wurde eine adäquate Randomisierung durchgeführt?	adäquat: Randomisierung mittels Zufallszahlen oder Zufallszahlentabelle durchgeführt.	Ja Nein/unklar	
4. Waren mindestens 80% der Studienteilnehmer, die am Anfang an der Studie teilnahmen, am Ende noch dabei und wurde Ausfallsquoten begründet?	adäquat: Follow-up > 80% oder Ausfallsquoten begründet.	Ja Nein/unklar	
5. Ist die Verblindung bei dem Pflegepersonal oder den Studienteilnehmern oder den Untersucher durchgeführt worden?	Pflegepersonal oder Studienteilnehmer oder Untersucher sind verblindet.	Ja Nein/unklar	
6. Waren die Untersuchungsgruppen zu Beginn der Studie ähnlich?	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei Studienbeginn.	Ja Nein/unklar	
7. Wurden die Untersuchungsgruppen, abgesehen von der Intervention, gleich behandelt?	Alle wurden gleich behandelt.	Ja Nein/unklar	
8. Wurden alle Studienteilnehmer in der zu Beginn der Studie zugeteilten Gruppe bewertet?	Kein Studienteilnehmer wechselt die Gruppe oder eine Intention-to-Treat- Analyse wurde durchgeführt	Ja Nein/unklar	
9. War die Grösse der Stichprobe ausreichend gewählt, um einen Effekt nachweisen zu können?	Poweranalyse wurde erfüllt	Ja Nein/unklar	
10. Stehen die Ergebnisse im Einklang mit anderen Untersuchungen auf diesem Gebiet?	Ergebnisse sind vergleichbar mit anderen Ergebnissen	Ja Teilweise Nein/unklar	

(Behrens & Langer, 2004)

9. Authentizitätserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne andere als die angegebene fremde Hilfe verfasst habe. Es wurden ausschliesslich Quellen und Hilfsmittel verwendet, auf die in der Arbeit verwiesen werden. Zitate, Abbildungen und Grafiken, die wörtlich oder sinngemäss aus Quellen entnommen wurden, habe ich als solche gekennzeichnet.

Weiterhin erkläre ich, dass weder ich noch Dritte die vorliegende Arbeit an anderen Hochschulen eingereicht haben.

Lalden, 22. Juli 2013
