

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. H.-J.Schmoll)

Einfluss des Keratinozyten-Wachstumsfaktors Palifermin auf Mukositiden nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

“Doctor medicinae“

(Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von: Martin Oliver Bauer
geboren am: 24. Januar 1981 in Gießen

Datum der öffentlichen Verteidigung: 13. Februar 2013

Betreuer: PD Dr. med. Gerhard Behre / PD Dr. med. Karin Jordan

Gutachter:

1. Frau PD Dr. med. Karin Jordan
2. Frau Prof. Dr. phil. habil. Margarete Landenberger
3. Frau Prof. Dr. med. Petra Feyer

meinem Großvater gewidmet

Referat

Mukositiden stellen häufig auftretende gravierende Komplikationen für Patienten mit einer hämatoonkologischen Erkrankung, die einer Tumortherapie bedürfen, dar, welche die Lebensqualität der Patienten deutlich beeinträchtigen kann. Dies steigert das Risiko für mangelnde Compliance, erzwungene Dosismodifikationen oder sogar Therapieabbrüche. Zusätzlich stellen schwere Formen einer Mukositis große Eintrittspforten für Infektionen jeglicher Art dar. Da die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten bei ausgeprägten Formen vor allem der intestinalen Mukositiden größtenteils unbefriedigend sind, könnte der Therapie mit dem Keratinozytenwachstumsfaktor Palifermin zur Prophylaxe eine erhebliche Bedeutung zukommen. In der vorliegenden Arbeit erfolgte eine Analyse von Mukositiden bei 49 Patienten, die von Mai 2006 bis Juni 2007 in der Klinik für Hämatologie/Onkologie am Universitätsklinikum Halle aufgrund einer hämatoonkologischen Erkrankung stationär behandelt wurden. Alle diese Patienten erhielten im Anschluss an die Hochdosischemotherapie \pm Radiatio entweder eine autologe oder eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation. 30 Patienten des Patientenkollektivs wurden zusätzlich mit Palifermin behandelt. Zur Beurteilung der intestinalen Mukositiden erfolgte die Bestimmung des laborchemischen Parameters Citrullin als Indikator für einen Mukosaschaden, und des Parameters CRP, um die Wertigkeit dieser Parameter bei der Mukositis zu eruieren. Die Auswertung der erhobenen Patientendaten erfolgte nach einem speziellen Wochensystem entsprechend dem Beginn der Konditionierung. Bei unserer Studie ergab sich eine deutliche Tendenz für einen milderen Verlauf der Mukositiden bei Patienten ohne Radiotherapie, die mit Palifermin behandelt wurden und eine autologe Stammzelltransplantation erhalten hatten. Für eben jene Gruppe zeigte sich auch eine Tendenz für einen deutlich niedrigeren Verbrauch an Antiinfektiva. Allerdings ließen sich durch unsere Studie auch negative Einflüsse auf die Leukopeniedauer (Take) bei der Palifermingruppe eruieren. Die Leukopeniedauer verlängerte sich signifikant um 2,3 Tage. Mukositiden bei hämatoonkologischen Patienten werden auch in Zukunft die Therapeuten vor eine große Herausforderung stellen. Jedoch kann das Risiko mit einer adäquaten Prophylaxe minimiert werden, wobei eine Therapie mit Palifermin bei einer Subpopulation einen positiven Einfluss zu haben scheint. Allerdings sollte ein Risiko in Bezug auf mögliche unerwünschte Nebenwirkungen (z.B. Take) nicht außer Acht gelassen werden.

Bauer, Martin Oliver: Einfluss des Keratinozytenwachstumsfaktors Palifermin auf Mukositiden nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation Halle, Univ., Med. Fak., Diss.: 73 Seiten, 2012.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie der Mukositis	3
1.2 Ätiologie und Pathophysiologie der Mukositis	4
1.3 Klinik der Mukositis	7
1.3.1 Stadieneinteilung	7
1.3.2 Klinische Bedeutung	9
1.3.3 Ökonomische Aspekte bei Mukositiden.....	10
1.4 Therapie der Mukositis.....	12
1.5 Relevante Laborparameter zur Verlaufskontrolle der Mukositis.....	13
1.5.1 Citrullin.....	13
1.5.2 C-reaktives Protein - CRP.....	14
1.5.3 Leukozyten-Take	14
1.6 Keratinozyten-Wachstumsfaktor	15
1.6.1 Endogener KGF und KGF-Rezeptorbindung.....	15
1.6.2 Rekombinanter KGF: Palifermin.....	16
2 Zielstellung	18
3 Patienten und Methodik	19
3.1 Auswahl der Patienten	19
3.2 Durchführung der Examination einer oralen Mukositis	20
3.3 Durchführung der Therapie mit Palifermin.....	21
3.4 Datenerfassung	22
3.4.1 Erhobene Parameter.....	22
3.4.2 Laborparameter	23
3.5 Statistik	23
4 Ergebnisse.....	25
4.1 Deskriptive Statistik.....	25
4.1.1 Altersverteilung	25
4.1.2 Geschlechtsverteilung.....	25
4.1.3 Humane Stammzelltransplantation und TBI	26
4.2 Einflussgrößen.....	27
4.3 Zielgrößen	29
4.3.1 Auftreten der Mukositis im Zeitverlauf	29
4.3.2 Antiinfektivverbrauch.....	34
4.3.3 Leukopeniedauer (Take).....	35

4.4	Laborparameter	36
4.4.1	Verteilung der Laborparameter in den Stufen der Mukositis	36
4.4.2	Verteilung der Laborparameter im Zeitverlauf	38
4.4.3	Laborparameter in den Kombinationsgruppen	41
5	Diskussion	47
6	Zusammenfassung	56
7	Literaturverzeichnis	57
8	Anhang	71
9	Thesen.....	73

Abkürzungsverzeichnis

ALAT	Alanin-Amino-Transferase
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Akute Myeloische Leukämie
ASAT	Aspartat-amino-Transferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
B-CLL	B-Lymphozyten Chronische Lymphatische Leukämie
BCNU	Carmustin (bis-chloroethylnitrosourea)
BEAM	BCNU, Etoposid, Cytarabin (Antimetabolit), Melphalan
B-NHL	B-Lymphozyten Non-Hodgkin-Lymphom
Bu	Busulfan
C-ALL	Common - Akute Lymphatische Leukämie
Cis	Cisplatin
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CMML	Chronische Myelomonozytäre Leukämie
CRP	C-reaktives Protein
CTx	Chemotherapie
Cy	Cyclophosphamid
d	Tage
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGS	Daily Gut Score
DIFF	Mittwertdifferenz
DNS	Desoxyribonukleinsäure
Doxo	Doxorubicin

E. coli	Escherichia coli
EMA	European Medicines Agency
Eto	Etoposid
FGF	Fibroblast Growth Factor
F-NHL	Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom
5-FU	5-Fluorouracil
GB	Großbritannien
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor
GMALL	German Multicenter ALL Study Group
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
GvHD	Graft versus Host Disease
HSZT	Hämatopoetische Stammzell Transplantation
Ifo	Ifosamid
i.v.	intravenös
IL-1β	Interleukin-1 beta
kDa	Kilo-Dalton
KG	Körpergewicht
KGf	Keratinocyte Growth Factor
KI	Konfidenzintervall
KIM	Klinik für Innere Medizin
LoE	Level of Effort
LQ	Lebensqualität
LZG	Landeszentrum für Zell- und Gentherapie
MALT	Mukosa Associated Lymphoid Tissue
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer

Max	Maximum
MCL	Mantelzelllymphom
Med.	Median
Mel	Melphalan
Min	Minimum
MLU	Martin-Luther-Universität
MM	Multiples Myelom
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
MUCPEAK	University of Nebraska Oral Assessment Scale
N	Patientenanzahl
NEIN	Palifermin nicht erhalten
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OM	orale Mukositis
OMAS	Oral Mucositis Assessment Scale
p	Signifikanzniveau
PLL	Prolymphozytenleukämie
POMA	Prospective Oral Mucositis Audit
RCTx	Radio-Chemotherapie
re-methHUG-CSF	rekombinant methionyl Human Granulocyte Colony Stimulating Factor (Filgrastim)
REML	Restricted Maximum Likelihood Methode
rh-GM-CSF	rek. Human Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
rHU-KGF	rekombinant Human-Keratinocyte Growth Factor
ROS	Reactive Oxygen Species
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group

RTx	Radiotherapie/Radiatio
SPSS	Statistical Product and Service Solutions
TBI	Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation)
TNF-α	Tumornekrosefaktor-alpha
T-NHL	T-Lymphozyten NHL
TPN	Total Parenteral Nutrition
UKH	Universitätsklinikum Halle
WCCNR	Western Consortium for Cancer Nursing Research
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

„Es fühlte sich an, als wäre mein Mund voller Rasierklingen!“

Diese Aussage eines Tumorpatienten beschreibt die Art von Schmerz, die Patienten erleiden, die unter einer Chemo-/Radiotherapie eine schwere orale Mukositis entwickeln (HAWTHORN, 2007).

Eine orale Mukositis ist eine schmerzhaft und sehr ernstzunehmende Komplikation für Patienten, die sich aufgrund einer malignen Erkrankung z.B. einer Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender hämatopoetischer Stammzell-Transplantation (HSZT) unterziehen müssen. Betroffene Patienten bewerten die Mukositis als eine der dramatischsten unerwünschten Nebenwirkungen der Tumorthherapie (BELLM et al., 2000; STIFF, 2001). Die Ulzerationen können extrem schmerzhaft sein, so dass sie einen dramatischen Einfluss auf die täglichen Aktivitäten des Patienten haben. So kann Essen, Trinken, Schlucken und Sprechen schwierig oder gar unmöglich werden (BORBASI et al., 2002).

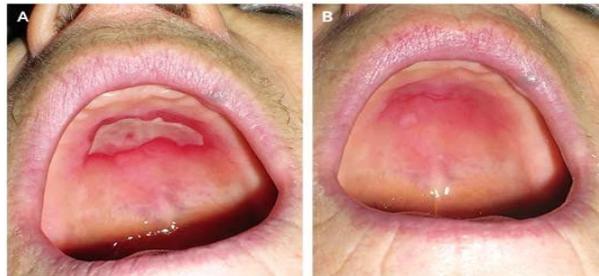


Abb. 1: Orale Mukositis (RUBEGNI, 2006)

Diese Komplikation kann die Lebensqualität der betroffenen Patienten drastisch beeinflussen. Die Lebensqualität (LQ) ist jedoch ein abstrakter und schwer fassbarer Begriff und kann nur mit einer gewissen Annäherung kategorisiert und standardisiert werden. Die Bewertung des Ausgangszustandes des Patienten ist nötig, da sich bei Tumorerkrankungen im Allgemeinen in verschiedenen Stadien unterschiedliche Zielstellungen ergeben (Heilung, Lebensverlängerung, funktionelle Restitution, Palliation). Zu diesem Zweck wurde bereits 1949 der Karnofsky-Index (KARNOFSKY et al., 1949) eingeführt. Zweck dieses Index ist es die Prognose einzuschätzen, Therapieziele zu definieren und Therapiepläne zu erstellen. Eine schwere Mukositis kann den Karnofsky-Index deutlich reduzieren.

Die orale bzw. intestinale Schleimhaut ist leicht verletzbar. Nur an den besonders beanspruchten Stellen des Gastrointestinaltraktes tritt eine Verhornung auf. Die hohe Proliferationsrate und der rasche Gewebe-Turnover von sieben bis zwölf Tagen machen die Zellen besonders empfindlich gegenüber einer myeloablativen Therapie. Mukosiden können im gesamten Gastrointestinaltrakt auftreten und Erytheme, Schwellungen, Blutungen und schmerzhaften Ulzerationen der Mukosa verursachen. Die orale Mukositis, auch als Stomatitis bezeichnet, ist eine der häufigsten und gravierendsten Formen der Mukositis. 70 bis 100 Prozent der Patienten, die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) erhalten, leiden während der Induktions-/Hochdosis-Chemotherapie unter einer Mukositis (FEYER, 2005; ABDELAAL et al., 1989; BELLM et al., 2000; SONIS et al., 2001; RUBENSTEIN et al., 2004). Die aktuelle POMA-Studie (Prospective Oral Mucositis Audit) von QUINN et al. (2007) kommt zu dem Schluss, dass ein großer Teil gerade der milden Formen von nicht standardisiert trainierten Untersuchern nicht korrekt eingestuft wurde. Die Inzidenz der Mukositis kann bei der Chemotherapie zusätzlich noch abhängig von der verwendeten antineoplastischen Substanz, den Therapieregimen, der Behandlungsdauer, der Dosisintensität und der Art der Vorbehandlung sein (SCHÖFFSKI, 2006). Es besteht eine klare Korrelation mit Granulozytopenie und neutropenem Fieber. Der Schweregrad der Mukositis wird zudem verstärkt durch:

- Störungen des DNS-Reparaturmechanismus
- Mangel an Folsäure oder Vitamin B₁₂
- verzögerter Elimination des Zytostatikums bei Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen
- Wirkungsverstärkung durch unzureichende Gabe spezifischer Antidote (z.B. Folsäurerescue bei Methotrexattherapie)

Über 10¹¹ Mikroorganismen, darunter über 500 Bakterienspezies (häufig gramnegative) sowie Pilze und Viren, leben im normalen menschlichen Mundmilieu. Darunter befinden sich auch einige pathogene Keime, die für einen immungeschwächten Patienten ein erhöhtes Risiko darstellen können. So kann zum Beispiel eine Ulzeration im Rahmen einer oralen Mukositis eine Eintrittspforte für potentiell lebensbedrohliche Infektionen sein. Der Bedarf an Antiinfektiva muss dem erhöhten Risiko für potentiell lebensbedrohliche Infektionen während der Neutrozytopenie-/Thrombozytopenie-Phase angepasst werden (TROJAN und BORELLI, 2007). Die Wahrscheinlichkeit für eine prolongierte Hospitalisation und die damit verbundenen Risiken und Kosten steigt laut POMA-Studie mit zunehmender Ausprägung der Mukositis (QUINN et al., 2007).

Die Therapieansätze begrenzten sich bislang auf symptomatische Maßnahmen, insbesondere auf eine Schmerztherapie mit Opiaten. Bei einer Aggravation der Symptomatik kann eine totale parenterale Ernährung (TPN) erforderlich werden, da die betroffenen Patienten nicht mehr in der Lage sind, oral Nahrung aufzunehmen (MASCC Guidelines 2006 zur Prophylaxe und Therapie der Mukositis bei Tumorthherapie).

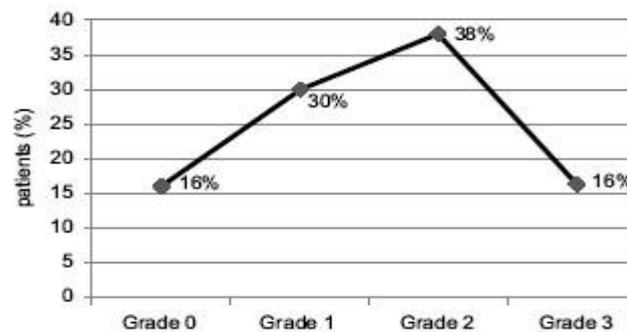
Die Entwicklung neuer effektiver Ansätze in der Prophylaxe und der Therapie der Mukositis ist daher von außerordentlicher Wichtigkeit, um für den Patienten eine optimale supportive Therapie zu gewährleisten.

1.1 Epidemiologie der Mukositis

Die Mukositis (OM) ist ein häufiger und potentiell gefährlicher unerwünschter Nebeneffekt von konventionellen Chemotherapien, Hochdosis-Chemotherapien (CTx)- und/oder Radiotherapie (RTx)-Protokollen (siehe Abb. 2).

Therapien mit dem höchsten Grad an Mukosa-Toxizität stellen die myeloablativen Hochdosis-Konditionierungsprotokolle vor HSZT dar (STIFF, 2001).

Schätzungsweise 70 bis 80 Prozent der HSZ-transplantierten Patienten entwickeln eine Form der Mukositis (BELLM et al., 2000; STIFF, 2001).



Picture 1 – Incidence of different grades of mucositis

Abb. 2: Inzidenzen der verschiedenen Mukositisgrade nach Radiochemotherapie (SANTOS, 2011)

1.2 Ätiologie und Pathophysiologie der Mukositis

Eine Chemotherapie oder Radiotherapie bedingte Mukositis kann diverse Ursachen haben. Häufig ist sie durch die Zerstörung der sich rapide teilenden epithelialen Zellen, welche die Schleimhäute bilden, bedingt. Dies führt zu pathologischen Veränderungen mit einer Spannweite von milder Atrophie bis hin zu schweren Ulzerationen der Schleimhaut (SONIS, 2004; SONIS et al., 2004).

Die Epithelzellen, die die Mukosa der Mundhöhle und des Gastrointestinaltraktes bilden, haben einen definierten, direkt an die mechanischen und chemischen Aspekte der Ernährung angepassten Lebenszyklus. Dieser Lebenszyklus, der eine rapide Zellteilung beinhaltet, ist unersetzlich für den Erhalt eines gesunden Mukosaepithels. So macht gerade diese physiologische Funktion sie ungewollt zu einem Ziel von Chemo- und Radiotherapie bei Patienten mit einer hämatologisch-onkologischen Erkrankung (SONIS, 2004; SONIS et al., 2004).

Typischerweise entwickeln sich erste Symptome fünf bis acht Tage nach Beginn der Chemotherapie, spätestens jedoch nach sieben bis 14 Tagen (SCHÖFFSKI, 2006).

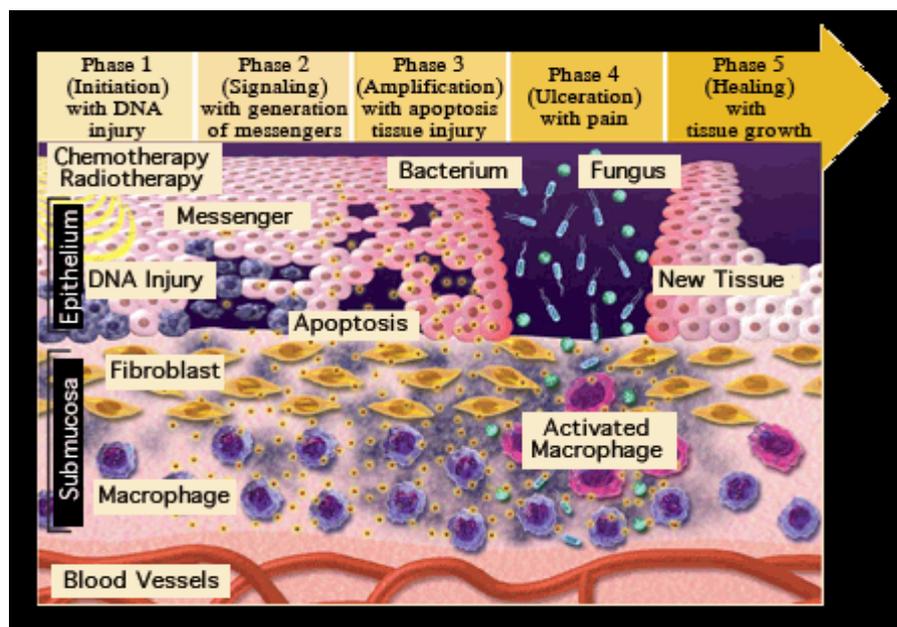


Abb. 3: 5-Phasen-Modell (SONIS, 2004)

Die Mukositis wurde zunächst als ein biologischer 4-Phasen-Prozess definiert: Man unterschied zwischen einer inflammatorisch - vaskulären Phase, einer epithelialen Phase, einer bakteriell - ulzerativen Phase und schließlich der Heilungsphase (SONIS, 1998). Nachdem man aber einen breiteren Einblick in die Pathobiologie der Mukositis gewonnen hatte, stellten SONIS et al. ein neues Modell auf. So wird zurzeit die Pathobiologie

der Mukositis als ein 5-Phasen-Modell beschrieben: Initiation, Signalling mit Bildung von Botenstoffen, Amplification, Ulceration und schließlich Heilung (siehe Abb. 3):

Initiation (Initiierung)

Die Initiierungs-Phase der Gewebszerstörung erfolgt nahezu unmittelbar nach dem Therapiebeginn in Form von DNS-Schäden in den Basalzellen des Epithels. Die in den Konditionierungsprotokollen angewandte CTx/RTx führt zu Brüchen in den DNS-Strängen der Epithelzellen der Mukosa und der darunter liegenden Submukosazellen. Die Folge ist die Störung der normalen Zellfunktion durch die DNS-Strangbrüche (SONIS, 2004). Bei den CTx/RTx-Regimen der Konditionierungsprotokolle entstehen zusätzlich aggressive Sauerstoffradikale (ROS – Reactive Oxygen Species), die Zellen, Gewebe und Blutgefäße direkt schädigen können (SONIS et al., 2004). ROS sind somit bedeutsame Mediatoren bei dem biologischen Abbauprozess, der Ausbildung und Progression einer oralen Mukositis.

In diesem Stadium scheint die Mukosa äußerlich noch unauffällig. Aber es ist bereits in der Submukosa eine Kaskade von Prozessen in Gang gesetzt worden, die schlussendlich in der Zerstörung der Mukosa resultieren.

Signalling (Downregulierung und Generierung von Messengersignalen)

Während der zweiten Phase der oralen Mukositis finden viele verschiedene Prozesse simultan statt. CTx, RTx und ROS beschädigen und zerstören DNA, was schließlich zu massenhaften Apoptosen im Epithel der Mukosa führt. Des Weiteren aktivieren CTx, RTx und ROS unter anderen diverse Transkriptionsfaktoren, die wiederum eine erhöhte Produktion von inflammatorischen Zytokinen, wie z. B. Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) und Interleukin-1 beta (IL-1 β) zur Folge haben. Dies führt ebenso zu vermehrter Apoptose (SONIS, 2004; SONIS et al., 2004).

Amplification (Signalisierung und Amplifikation)

In der dritten Phase der oralen Mukositis stimulieren die inflammatorischen Zytokine (IL-1 β , TNF- α), die während der zweiten Phase der oralen Mukositis ausgeschüttet wurden, durch positive Feedback-Mechanismen Zellen in der Submukosa, so dass diese das ursprünglich durch die CTx/RTx-Zellschäden induzierte Signal verstärken. Diese Zytokine verursachen so eine Kettenreaktion, die zu weiteren Gewebsschäden mit verstärkenden Signalkaskaden führt und somit den Zerstörungsprozess vorantreibt.

Ulceration (Ulzeration und Inflammation)

Die ulzerative Phase der oralen Mukositis ist die bedeutendste und dramatischste für den Patienten und den Therapeuten. Der Verlust der Integrität der Mukosa führt zu extrem schmerzhaften Läsionen. Verletzungen des Mukosaepithels können Eintrittspforten für in der Mundhöhle reichlich vorhandene Bakterien, Viren und Pilze darstellen. Diese Zerstörung der schützenden Barriere kann Erregern so die Möglichkeit eröffnen, in das Blutkreislaufsystem einzudringen und eine systemische Infektion auszulösen. Es kann zur lebensbedrohlichen Sepsis kommen. Zellwandbestandteile von Bakterien aktivieren zusätzlich Immunzellen, die so wiederum zu vermehrter Zytokinproduktion angeregt werden. Als Folge davon kommt es zu einer nochmals verstärkten Entzündungsreaktion mit weiteren Apoptosen (SONIS et al., 2004).

Healing (Wundheilung)

Im finalen Stadium der oralen Mukositis leiten Signale der Submukosa den Heilungsprozess des Epithels ein. Schließlich sorgen Proliferation, Differenzierung und Migration der Epithelzellen für die Wiederherstellung der Integrität der Mukosa (SONIS, 2004; SONIS et al., 2004).

Obwohl in diesem Modell ein linearer Verlauf der Zellzerstörung beschrieben wird, treten in der klinischen Realität mehrere Stadien der Zerstörung des Mukosagewebes schnell und simultan nebeneinander auf (SONIS, 2004; SONIS et al., 2004).

Risikofaktoren, die Entwicklung, Schwere und Dauer einer Mukositis beeinflussen, sind sowohl patienten- als auch therapieabhängig. Patientenabhängige Risikofaktoren beinhalten Alter, Art der Grunderkrankung, Immunstatus, Ernährungsstatus und Mundhygiene (PICO et al., 1998. Tab. 1).

Tab. 1: Risikofaktoren für die Entwicklung einer Mukositis (PICO et al., 1998)

Patientenabhängige Faktoren	Therapieabhängige Faktoren
Typ der Malignität: hämatologische Malignitäten stellen ein höheres Risiko dar als solide Tumore	Chemotherapeutika (z.B. Antimetabolite)
Patienten < 20 Jahre haben ein höheres Risiko	Dosis der Chemo- oder Radiotherapie
Schlechter oraler Gesundheitsstatus (z.B. vorbestehende Paradontose)	Kombinierte Radiochemotherapie Radiotherapie im Kopf- Halsbereich

1.3 Klinik der Mukositis

1.3.1 Stadieneinteilung

Lange gab es keine Einigkeit über eine einheitliche Terminologie der Mukositis. Zum Beispiel wurden die Begriffe Stomatitis und Mukositis gleichermaßen für die Beschreibung entzündlicher Veränderungen im Mund-Rachen-Bereich angewandt (RUBENSTEIN et al., 2004). Beurteilungstabellen müssen den Schaden der Mukosa präzise beschreiben, den Schweregrad reproduzierbar messen, die Veränderungen objektiv klassifizieren und die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen darlegen. Zusätzlich müssen klinisch relevante Fortschritte wie Stand der Abheilung der Ulzerationen und der Grad der Schmerzreduktion beschrieben werden (SIDDIQUI und WELLINGTON, 2005). Zurzeit werden verschiedene Beurteilungstabellen angewandt. Die am weitesten verbreitete sind die der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (Oral Toxicity Scale) und der CTC (Common Toxicity Criteria). Andere Autoren bedienen sich häufig der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) und der WCCNR (Western Consortium for Cancer Nursing Research).

Die WHO Oral Toxicity Scale erfasst anatomische, symptomatische und funktionelle Komponenten der oralen Mukositis (WHO, 1979). Die Schwere wird nach Graden von 0 (keine orale Mukositis) bis IV (keine orale Nahrungsaufnahme möglich, TPN erforderlich) eingeteilt. Im Gegensatz dazu beschreiben die RTOG und die WCCNR nur anatomische Veränderungen im Rahmen der oralen Mukositis (WCCNR, 1998) (Siehe Tab. 2 und Abb. 4, S. 8).

Tab. 2: Mukositis- Beurteilungstabellen (WHO, 1979; RTOG + WCCNR, 1998).

Grad	0	1	2	3	4
WHO	Keine sichtbaren Veränderungen	Schwellung ± Erythem	Erythem, Ulzera, Patient kann feste Nahrung aufnehmen	Ulzera, stark erythematös Patient kann keine feste Nahrung aufnehmen	Schwere Ulzera Oral keine Nahrungsaufnahme möglich
RTOG	Keine sichtbaren Veränderungen	Erythem der Mukosa	Fleckig ≤ 1,5 cm Nicht konfluierend	Konfluieren, > 1,5 cm	Nekrose, tiefe Ulzera ± Blutung
WCCNR	<u>Läsionen:</u> Keine <u>Farbe:</u> Unauffällig, Rosa <u>Blutungen:</u> Keine	<u>Läsionen:</u> 1-4 <u>Farbe:</u> Leicht gerötet <u>Blutungen:</u> gelegentlich	<u>Läsionen:</u> > 4 <u>Farbe:</u> Mäßig gerötet <u>Blutungen:</u> spontan	<u>Läsionen:</u> konfluieren <u>Farbe:</u> Stark gerötet <u>Blutungen:</u> spontan	---



Orale Mukositis

– Gesunder Mund



Stadium 1



Stadium 2



Stadium 3



Stadium 4

Abb. 4: Mukositisstadien (SONIS, 2004)

Insgesamt stellt die intestinale Mukositis aufgrund Ihrer deutlich größeren Fläche (insgesamt etwa die Fläche eines Fußballfeldes) im Vergleich zur oralen Mukositis ein entschieden größeres Problem dar. Die Beurteilbarkeit der intestinalen Mukositis ist jedoch deutlich schwieriger, da die direkte visuelle Einsicht aufwendig (Endoskopie) und bei bestehender Mukositis gefährlich ist (Blutungs-, Infektions- und Perforationsrisiko steigt mit dem Grad der Entzündung). Daher bleiben vor allem indirekte Hinweise auf eine Schädigung durch klinische und laborchemische Parameter, wie z.B. Citrullin (BLIJLEVENS et al., 2004), aber auch die Ausprägung der oralen Mukositis als einsehbarem Teil des Gastrointestinaltraktes. Zusätzlich lassen sich anamnestisch durch den DGS (Daily Gut Score) Anhaltspunkte eruieren. Hierbei wird nach Übelkeit, Erbrechen, abdominellen Beschwerden, fäkaler Inkontinenz und Diarrhö gefragt. Dies ist in der Konsequenz allerdings sehr unspezifisch.

1.3.2 Klinische Bedeutung

Die Mukositis stellt unter den unerwünschten Behandlungsfolgen einen der häufigsten Gründe für eine Unterbrechung des Therapieregimes der Grunderkrankung dar. Sie wird als dosislimitierende frühe Nebenwirkung z.B. einer kurativen Strahlentherapie oder Radio-Chemotherapie (RCTx) angesehen. Bei neutropenischen Patienten ist die Mukositis ein wichtiger Risikofaktor für eine Sepsis. Vom Pathomechanismus und auch vom klinischen Erscheinungsbild ist zwischen der Mukositis unter Radiotherapie (RTx) und Chemotherapie (CTx) zu differenzieren. Bei der RTx ist eine Mukositis z.B. an der Wangenschleimhaut führend. Bei der CTx, insbesondere bei Antimetaboliten (z.B. 5-FU), ist zum Beispiel die Inzidenz der Gingivitis und der Parodontitis deutlich erhöht. Bei der RCTx sind synergistische Effekte zu befürchten (FEYER, 2005, (Abb. 5, S.10)). Dies kann insgesamt das Ergebnis der Therapie der Grunderkrankung stark negativ beeinflussen (COX et al., 1992; FOWLER und LINDSTROM, 1992; KWONG et al., 1997; BONADONNA et al., 2005).

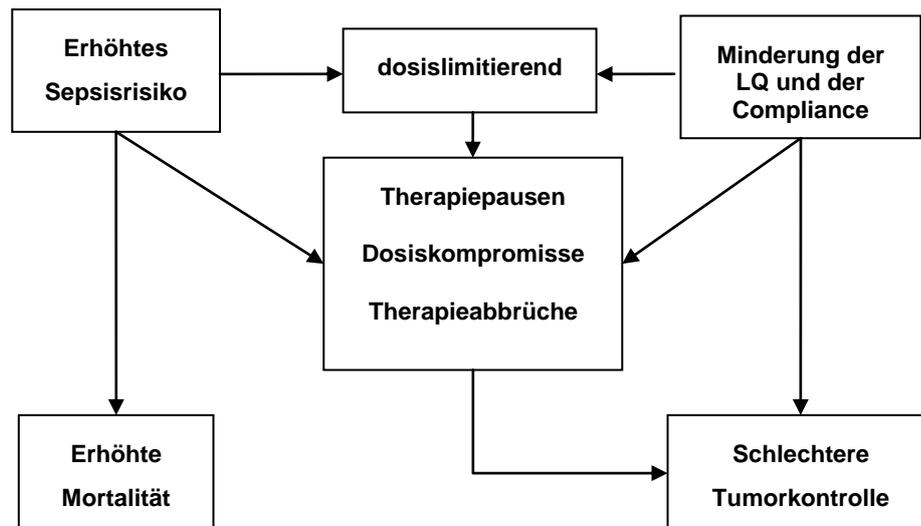


Abb. 5: Klinische Bedeutung der Mukositis (modifiziert nach FEYER, 2005)

1.3.3 Ökonomische Aspekte bei Mukositiden

Das Management einer schweren Mukositis bedarf häufig einer deutlich verlängerten Hospitalisation mit Opioid-Analgesie, Antiinfektivabehandlung und ggf. parenteraler Ernährung. All diese Teilaspekte tragen zu einer finanziellen Mehrbelastung des Gesundheitssystems bei.

SONIS et al. (2001) beschreiben z.B., dass die Mukositis signifikant zu einem erhöhten Ressourcenverbrauch führt (siehe Abb. 6 nächste Seite). In ihrer Studie wurden 92 HSZT-Patienten auf Enantheme, Ulzerationen und Pseudomembranbildung untersucht. Die Patienten wurden mit Hilfe des Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS) an 28 aufeinander folgenden Tagen, beginnend am ersten Tag der Konditionierung, untersucht. Die Resultate zeigten, dass jede Verschlechterung der Mukositis um einen Grad zu 2,6 zusätzlichen Tagen Opioid-Analgesie ($p < 0,0001$), 2,7 zusätzlichen Tagen TPN (Total Parenteral Nutrition) ($p < 0,0001$), 2,6 zusätzlichen Tagen Hospitalisation ($p < 0,01$) und einem zusätzlichen Fiebertag ($p < 0,01$) führt (Abb. 6, S. 11). Die Autoren schlossen daraus, dass die Ausdehnung und die Schwere der Mukositis bei HSZT-Patienten positiv mit Bedarf an TPN und Opioid-Analgetika, dem Risiko einer Infektion und der Anzahl der stationären Krankenhaustage korreliert und so zu einer erheblichen finanziellen Mehrbelastung führt.

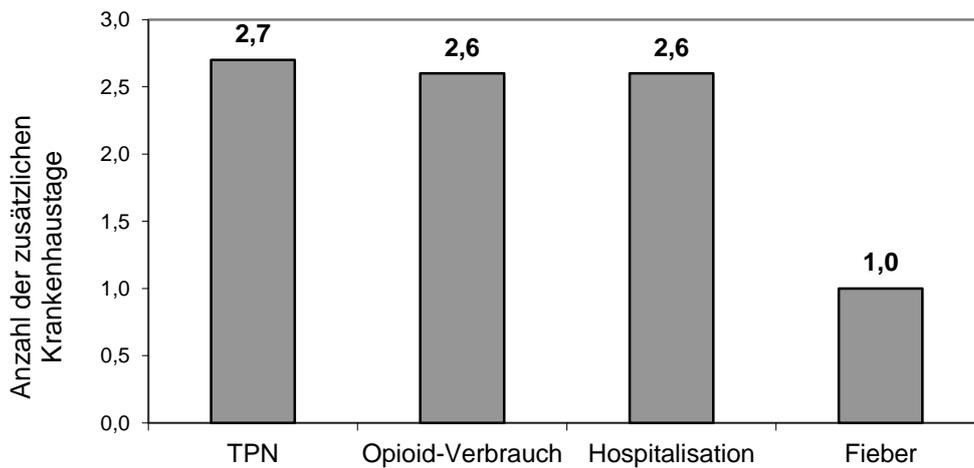


Abb. 6: Zusätzliche stationäre Krankenhaustage als Konsequenz der Verschlechterung der Mukositis um einen Grad der auf der OMAS-Einteilung (SONIS et al., 2001)

Eine Studie von WARDLEY et al. (2000) zeigt, dass es häufig die Dauer der Ausheilung der Mukositis und nicht die Verbesserung der hämatologischen Funktion ist, die den Zeitpunkt der Entlassung des Patienten aus der stationären Behandlung bestimmt bzw. den Krankenhausaufenthalt verlängert (WARDLEY et al., 2000). In einer Studie von RUESCHER et al. (1998) zeigte sich bei einem Patientenkollektiv mit autologer HSZT (N = 100), dass die Mukositis den durchschnittlichen Krankenhausaufenthalt signifikant verlängerte (34 d für Patienten mit einer Mukositis vs. 29 d für Patienten ohne Mukositis, $p < 0,05$). Bei einer weiteren Studie von PYTLIK et al. (2001) konnte bestätigt werden, dass, je schwerer die Mukositis ausgeprägt war, basierend auf dem University of Nebraska Oral Assessment Scale (MUCPEAK), desto länger verweilten die Patienten nach der Transplantation im Krankenhaus ($p = 0,05$) (Abb. 7, S. 12).

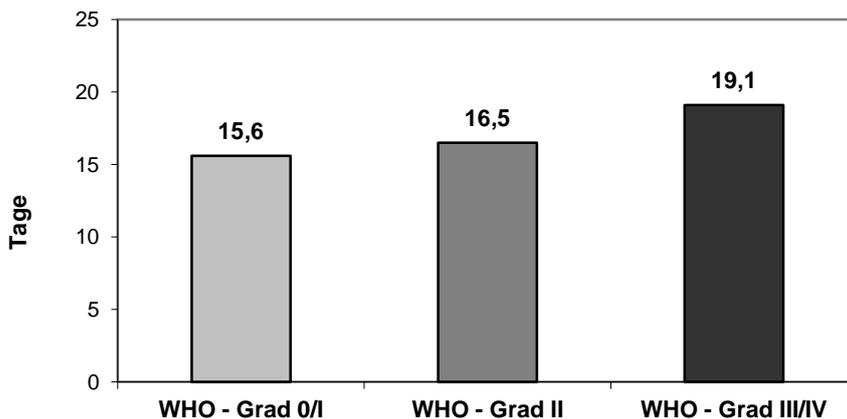


Abb. 7: Mittlere Dauer der Hospitalisation nach Schweregrad der Mukositis
(HAROUSSEAU et al., 2005)

1.4 Therapie der Mukositis

Seit langem wird eine Reihe von Ansätzen für ein adäquates Management bei Mukositis verfolgt. Die aktuellen Therapieansätze stützen sich unter anderem auf eine orale Kryotherapie (Eiswürfel) (u.a. KARAGÖZOĞLU et al., 2005), Antioxidantien (u.a. Glutamin (HUANG et al., 2000), Glutathion (WARDMAN et al., 2001), Vitamin E (u.a. FERREIRA et al., 2004), Beta-Karotin (u.a. MILLS, 1988)), Mukoschutz (Aminofostin (u.a. ANTONADOU et al., 2003), Sucralfat (u.a. ERTEKIN et al., 2004), Mundspülungen (EPSTEIN et al., 2001), Kortikosteroide (DÖRR et al., 2005), lokale Anästhetika, Analgetika (z.B. Morphin, Fentanyl) (CODA et al., 1997), Hyperämisierung (z.B. Capsaicin, Pentoxifyllin (s.u.)) (BERGER et al., 1995), antimikrobielle Substanzen (z.B. Chlorhexidin) (u.a. FOOTE et al. (1994) und antientzündliche Therapeutika (Prostaglandin E₁, E₂) (u.a. FILICKO et al., 2003). Eine adäquate Schmerztherapie darf natürlich nicht außer Acht gelassen werden (u.a. EPSTEIN et al., 2004).

Trotz der großen Spannweite dieser Therapieansätze konnte keine Therapie eine schwere Mukositis signifikant verhindern, abmildern oder effektiv behandeln (CLARKSON et al., 2004a, 2004b, 2007). Eine systematische Literaturrecherche der Cochrane Library zeigt, dass eine Mehrheit der momentan angewandten Therapieansätze keine belegte Wirksamkeit zeigt oder sich teilweise sogar widerspricht (WORTHINGTON et al., 2004; CLARKSON et al., 2004a). Die klinischen evidencebasierten Leitlinien, die von der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) im Jahre 2006 zuletzt herausgegeben werden, empfehlen daher eine Vielzahl dieser Therapien nicht (KEEFE et al., 2007).

Zusammenfassend haben die meisten therapeutischen Einrichtungen ihre eigenen Behandlungsregime entwickelt, um einer Mukositis unter Hochdosis- Chemotherapie vorzubeugen oder sie zu behandeln. Diese beinhalten in der Regel Veranlassung und Kontrolle einer sorgfältigen Mundhygiene, angemessene Analgesie, prophylaktische Gabe von Antiinfektiva (zumindest bei HSZT) sowie oft auch eine Teilnahme an Forschungsstudien zu neuen Therapieansätzen (u.a. WIJERS et al., 2001; EL-SAYED et al., 2002; STOKMAN et al., 2003; TROTTI et al., 2004).

Die Vermeidung von exogenen Noxen (z. B. Alkohol und Nikotin, heiÙe und scharfe Speisen) ist selbstverständlich von essentieller Bedeutung.

1.5 Relevante Laborparameter zur Verlaufskontrolle der Mukositis

Neben den klinischen Parametern (sichtbarer Mukosaschaden, Schmerzen, etc.) zur Beurteilung der Verlaufskontrolle werden relevante laborchemische Parameter benötigt.

Die Studien von BLIJLEVENS et al. (2004) und LANGNER et al. (2006) bezeichnen Citrullin als den Erfolg versprechendsten spezifischen klinischen Laborparameter als Indikator für einen intestinalen Mukosaschaden. Eine Studie nach WARDMAN et al. (2001) zu den Glutathion-Plasmakonzentrationen zeigte hingegen enttäuschende Ergebnisse bezüglich der Relevanz für eine Verlaufskontrolle.

1.5.1 Citrullin

Citrullin ist eine nicht-proteinogene α -Aminosäure, welche von Pflanzen und Tieren in den Mitochondrien produziert wird (Abb. 8).

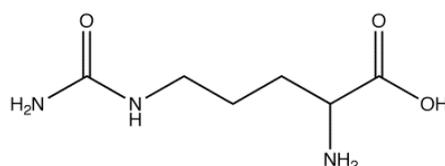


Abb. 8: Molekülstruktur von Citrullin (WADA, 1930)

Es ist ein Zwischenprodukt des Harnstoffzyklus. Citrullin ist ein Homologes von L-Homocitrullin (CAS: 1190-49-4), welches sich durch Carbamylierung von L-Lysin ableitet (WADA, 1930).

Das Besondere an Citrullin ist, dass die synthetisierenden Enzyme (Ornithin-Aminotransferase (OAT)), Carbamylphosphat-Synthetase (CPS), Ornithin-Transcarbamylase (OTC) quantitativ nahezu ausschließlich in den Dünndarm-Epithelien gebildet werden, diese also praktisch gewebsspezifisch sind. Das Citrullin-Plasma-Level ist daher nahezu direkt proportional zu der Masse der Dünndarm-Enterozyten (LÜTGENS et al., 2005).

Die Bestimmung der Citrullin-Plasmakonzentration ist somit sehr hilfreich, um eine intestinale Mukositis beurteilen zu können (BLIJLEVENS et al., 2004).

1.5.2 C-reaktives Protein - CRP

Das C-reaktive Protein gehört zu den so genannten Akute-Phase-Proteinen. CRP steigt bei bakteriellen Entzündungen am schnellsten (innerhalb weniger Stunden) und am stärksten an (LENZ, 2001).

Das C-reaktive Protein bindet an Antigene und aktiviert mit Makrophagen und dem Komplementsystem wichtige Schritte der Immunabwehr (Opsonierung). Da die Halbwertszeit mit 24 Stunden relativ kurz ist, machen sich Veränderungen im entzündlichen Geschehen direkt in der CRP-Konzentration bemerkbar. CRP eignet sich so sehr gut für Verlaufsbeobachtungen von entzündlichen bakteriellen Erkrankungen. Bei erfolgreicher Antibiotika-Therapie fällt es schnell wieder ab. Bei viralen Infektionen ist das CRP nicht deutlich erhöht (Ausnahme: Adenoviren) (LENZ, 2001). Das C-reaktive Protein eignet sich daher als gängiger Marker (Laborparameter) zur Verlaufskontrolle einer systemischen Entzündungsaktivität (LENZ, 2001). Bei einer Mukositis kommt es ebenso zu einer entzündlichen Reaktion im Rahmen einer Gewebszerstörung, womit das C-reaktive Protein als möglicher Marker herangezogen werden kann.

1.5.3 Leukozyten-Take

Der Leukozyten-Take ist ein laborchemischer Verlaufsparemeter, der das Anwachsen des Transplantates nach einer HSZT beschreibt. Es handelt sich um den erstmaligen Nachweis von mehr als 1.000 Leukozyten pro Mikroliter im Blutbild an drei aufeinander folgenden Tagen nach der Stammzelltransplantation (FARRELL et al., 1999; FILICKO

et al., 2003; CLARKSON et al., 2000, 2004a, 2004b, 2007).

Durch die Konditionierung vor der HSZT werden in der Regel fast alle Zellen des Knochenmarks, die Teil des zellulären Anteils des Immunsystems sind, eliminiert. So fallen die Leukozytenwerte in den ersten Tagen nach der HSZT auf Werte unter 100/ μ l. Nach der Transplantation der Spenderzellen dauert es zwischen zehn und 20 Tagen, bis sich aus den transplantierten Stammzellen wieder reife Leukozyten entwickeln und erste einfache Funktionen des zellulären Anteils des Immunsystems übernehmen. Bis zu diesem Zeitpunkt ist ein maximaler Infektionsschutz erforderlich, um einen möglichst umfassenden Schutz gegen Bakterien- und Pilzinfektionen zu gewährleisten. Es ist wichtig einen solchen Parameter zu bestimmen, um einen etwaigen Einfluss der supportiven Therapie, wie z.B. der medikamentösen Therapie der Mukositis, auf den Erfolg der HSZT zu erkennen.

1.6 Keratinozyten-Wachstumsfaktor

1.6.1 Endogener KGF und KGF-Rezeptorbindung

Der endogene Keratinozyten-Wachstumsfaktor (KGF) ist ein Abkömmling der Familie der Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (FGF – Fibroblast Growth Factor), der an den KGF-Rezeptor bindet (WERNER, 1998). Es wurde beschrieben, dass die Rezeptorbindung von KGF zu Proliferation, Differenzierung und Migration von Epithelzellen führt. Hinzu kommt die Induktion zytoprotektiver Mechanismen, insbesondere die Aktivierung reduzierender Enzyme (DANILENKO, 1999). Der KGF-Rezeptor, einer von vier Rezeptoren der FGF-Familie, wurde in vielen untersuchten Geweben auf der Oberfläche epithelialer Zellen gefunden. Dazu zählen unter anderem Zunge, Mundschleimhaut, Ösophagus, Magen-Darm-Trakt, Speicheldrüsen, Lunge, Leber, Pankreas, Niere, Blase, Brustdrüse, Haut (Haarfollikel, Talgdrüsen) und die Augenlinse.

1.6.2 Rekombinanter KGF: Palifermin

Palifermin ist ein rekombinantes humanes Protein – rHu-KGF, welches durch gentechnologische Veränderungen der DNA von *Escherichia coli* (*E. coli*)-Kulturen produziert wird. Dieser rekombinante Keratinozyten-Wachstumsfaktor ist ein wasserlösliches, aus 140 Aminosäuren bestehendes Protein mit einem Molekulargewicht von 16,3 kDa (siehe Abb. 9). Der Unterschied zum natürlichen endogenen humanen KGF besteht darin, dass die ersten 23 N-terminalen Aminosäuren eliminiert wurden, um die Proteinstabilität zu verbessern.



Abb. 9: Molekülstruktur von Palifermin (Kepivance[®]) (Amgen[®] (2005))

Es hat die Aufgabe, den endogenen Keratinozyten-Wachstumsfaktors (KGF – Keratinocyte Growth Factor) zu imitieren (WERNER, 1998; DANILENKO, 1999). Epithelzellen stellen einen großen Teil der Zellen dar, die die Mukosa aufbauen und schützen. Deshalb ist möglicherweise die Stimulation des Wachstums der Epithelzellen durch den KGF ein bedeutender Ansatz zur Therapie der oralen Mukositis. Endogene Wachstumsfaktoren scheinen eine essentielle Rolle bei der Gewebsreparatur nach einer Verletzung zu spielen. So zeigte sich im Tierversuch, dass die Konzentration an KGF-spezifischer mRNA nach einer Verletzung hundertfünzigfach über dem normalen Spiegel lag (WERNER, 1998).

Erste Studien mit lokaler Verwendung eines Keratinozyten-Wachstumsfaktors (in Form von Mundspülungen) erbrachten aber zunächst enttäuschende Ergebnisse (SAARILAHTI et al., 2002). Dennoch erfolgte die Weiterentwicklung des KGF.

Durch die intravenöse Gabe des Keratinozyten-Wachstumsfaktors Palifermin in einer doppel-blinden Phase-III-Studie von SPIELBERGER et. al (2004) an 212 Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen nach hochdosierter Radio-Chemotherapie wurde der WHO-Grad III und IV der oralen Mukositis signifikant gesenkt (63% in der Palifermin- vs. 98% in der Placebo-Gruppe), die Dauer insbesondere der schweren oralen Mukositis verkürzt und die Menge und Dauer der Opioid-Analgesie reduziert. Zudem war die Inzidenz der febrilen Neutropenie in einer Studie von GARFUNKEL (2004) in der Palifermin-Gruppe niedriger als in der Placebo-Gruppe (75% vs. 92%).

Als vorübergehende Nebenwirkungen (siehe Tab. 3) wurden unter anderem Juckreiz, Erytheme, Mundtrockenheit und Geschmacksstörungen beschrieben (SPIELBERGER et. al, 2004).

Tab. 3: Beschriebene Nebenwirkungen von Palifermin (in Anlehnung an EMA)

Organsystem	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktion/Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Geschmacksstörung Orale Parästhesie
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Mundschleimhauthypertrophie/ hypertrophierte Zungenpapillen, Mundschleimhautverfärbung/ Zungenverfärbung Erkrankung der Zunge (z. B. Rötung, Bläschen), Zungenödem
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag, Pruritus und Erytheme Hyperpigmentation der Haut Palmar-plantare Erythrodisästhesie (Dysästhesie, Erythem, Ödem an den Handinnenflächen und Fußsohlen)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Arthralgie Vaginales Ödem und vulvovaginales Erythem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Einstichstelle	Ödem, peripheres Ödem, Schmerzen und Fieber Geschwollene Lippen, Ödem des Augenlids Ödem des Gesichts und des Mundes Erhöhte Amylase und Lipase im Blut

2 Zielstellung

Mit der vorliegenden Arbeit soll der zusätzliche Stellenwert von Palifermin hinsichtlich der Effektivität und der Sicherheit in der Prophylaxe der intestinalen Mukositis nicht nur nach autologer sondern auch nach allogener Stammzelltransplantation \pm TBI geprüft werden.

Studienendpunkte

Beurteilung der Effektivität von Palifermin auf die Ausprägung der intestinalen Mukositis nach autologer und allogener HSZT \pm TBI mit Hilfe klinischer und laborchemischer Parameter.

Citrullin

Es soll geklärt werden, inwieweit die Bestimmung der Serumkonzentration der Aminosäure Citrullin zur Kontrolle und zum Verlauf der Entwicklung einer intestinalen Mukositis herangezogen werden kann. Im zweiten Schritt soll untersucht werden, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Serumkonzentrationen des Citrullins bei der Palifermin-Gruppe und der Vergleichsgruppe nach TBI besteht. Zusätzlich wird die Frage gestellt, ob der Citrullin-Wert der Palifermin-Gruppe nach TBI eine andere Dynamik als bei der Vergleichsgruppe besitzt.

C-reaktives Protein – CRP

Es soll untersucht werden, wie sich der Entzündungsparameter CRP während des Krankheitsverlaufs der Mukositis unter Palifermin-Therapie verhält.

Total Body Irradiation – TBI

Es soll untersucht werden, ob eine im Rahmen einer Konditionierung vor allogener HSZT mit ihrer Wirkung auf den Ausprägungsgrad einer Mukositis durch eine Palifermin-Prophylaxe positiv zu beeinflussen ist. Zusätzlich soll eruiert werden, wie sich eine TBI auf die Höhe der Citrullin-Werte auswirkt.

Leukopeniedauer (Take)

Es soll untersucht werden, ob die Gabe von Palifermin einen Einfluss auf die Leukopeniedauer (Take) hat.

Antiinfektivverbrauch

Es soll der Einfluss einer Palifermin-Prophylaxe auf den Verbrauch von Antibiotika, Antimykotika und Virustatika überprüft werden.

3 Patienten und Methodik

3.1 Auswahl der Patienten

Es handelt sich um eine monozentrische Beobachtungsstudie an Patienten vor und nach Einführung von Palifermin in die Prophylaxe der Mukositis vor autologer oder allogener HSZT unter klinischen Routinebedingungen. Die Zulassung des Palifermins durch die EMA war zu diesem Zeitpunkt bereits erfolgt (Erteilung der Zulassung 2005). Das Patientenkollektiv setzte sich aus den im Landeszentrum für Zell- und Gentherapie (LZG) des Universitätsklinikums Halle (UKH) der Martin-Luther-Universität (MLU) Halle-Wittenberg behandelten Patienten im Zeitraum zwischen Mai 2006 bis einschließlich Juni 2007 zusammen.

1. Gruppe ohne Palifermin-Therapie (Vergleichsgruppe): Behandlungszeitraum 05/06 bis 09/06
2. Gruppe mit Palifermin-Therapie (Palifermin-Gruppe): Behandlungszeitraum 09/06 bis 06/07

Die Grundvoraussetzung zur Teilnahme war eine hämatoonkologische Erkrankung, die einer Chemotherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bedurfte. Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine lokale Radiotherapie im Bereich des Oropharynx erhalten hatten, was zu einer Verfälschung der eigentlichen Mukositisinzidenz durch eine Hochdosis-Chemotherapie geführt hätte (im Untersuchungszeitraum ein Patient).

Es wurden insgesamt 49 konsekutiv behandelte Patienten mit folgenden Diagnosen in die Studie aufgenommen (siehe Abb. 10, S. 20). Von dem Patientenkollektiv wurden 19 Patienten (Gruppe 1) vor der Einführung von Palifermin und weitere 30 Patienten (Gruppe 2) prospektiv mit der Gabe von Palifermin untersucht.

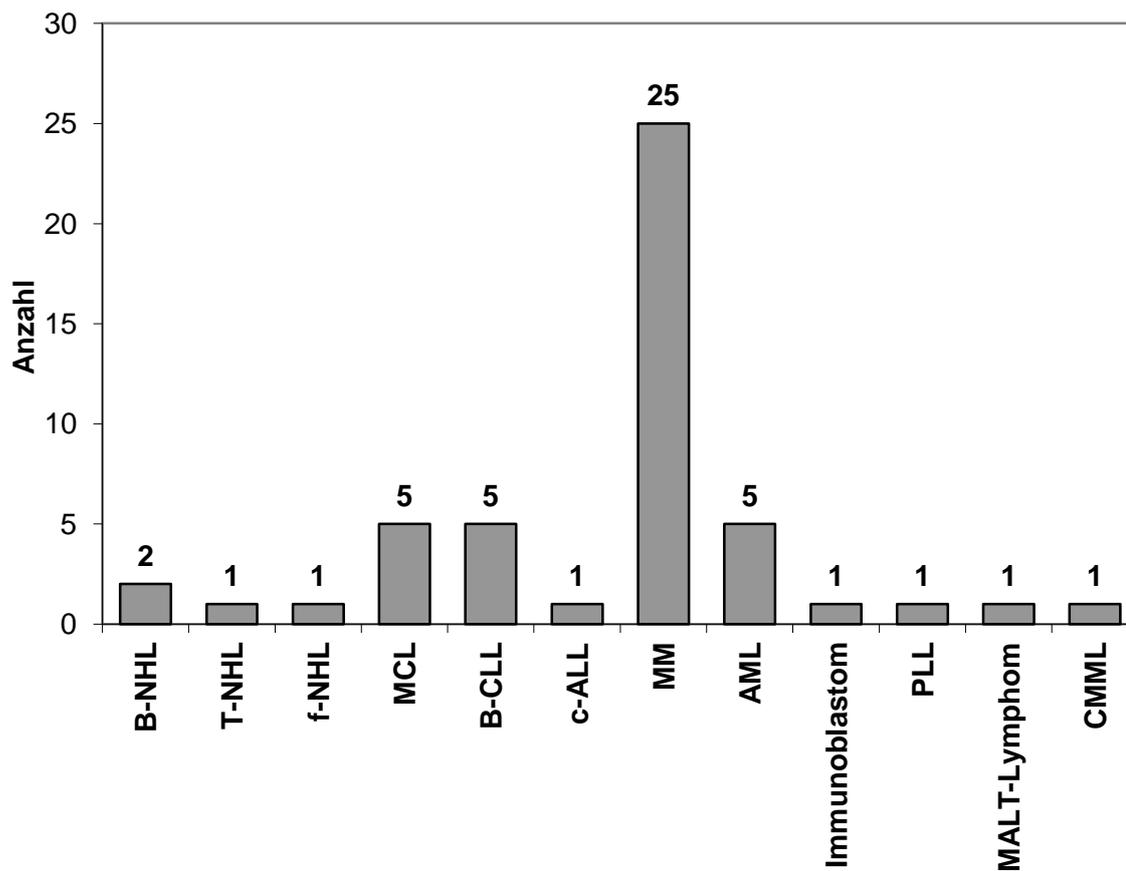


Abb. 10: Diagnosen (Erläuterungen: siehe Abkürzungsverzeichnis)

3.2 Durchführung der Examination einer oralen Mukositis

Die Patienten wurden vor und spätestens zwölf bis 24 Stunden nach Beginn der Chemotherapie klinisch (u.a. orale Inspektion) untersucht (siehe Tab. 4, S. 21). Über den gesamten klinisch-stationären Aufenthalt wird die Untersuchung täglich durch die onkologischen Pflegekräfte und die behandelnden Ärzte durchgeführt und dokumentiert.

Die Patienten werden bei jedem Untersuchungszyklus eingehend untersucht und nach dem subjektiven und funktionalen Befinden befragt.

Zur Beurteilung der intestinalen Form der Mukositis wurde der potentielle Surrogatparameter Citrullin herangezogen.

Die Beurteilung und Dokumentation der Ergebnisse der Untersuchung der Mundschleimhaut wurde anhand der WHO-Klassifikation (Tab. 4, S. 21). durchgeführt.

Tab. 4: Mukositis-Beurteilungstabelle [übernommen von der WHO]

Grad	0	1	2	3	4
WHO	Keine sichtbaren Veränderungen	Schwellung ± Enanthem	Enanthem, Ulzera, Patient kann feste Nahrung aufnehmen	Ulzera, stark erythematös, Patient kann keine feste Nahrung aufnehmen	Schwere Ulzera Oral keine Nahrungsaufnahme möglich

3.3 Durchführung der Therapie mit Palifermin

Die Patienten der Palifermin-Gruppe erhielten im Gegensatz zu Vergleichsgruppe einmal täglich eine Gabe von Palifermin (Kepivance®) jeweils an drei aufeinander folgenden Tagen vor und nach der myeloablativen Konditionierungstherapie (siehe Therapieschema (Abb. 11)). Dabei erfolgte die dritte Gabe des ersten Paliferminblocks (vor der Konditionierung) mindestens 24 Stunden vor Beginn der myeloablativen Konditionierung. Nach der myeloablativen Konditionierung erfolgte die Applikation am selben Tag wie die Transplantation der hämatopoetischen Stammzellen. Das Medikament wurde gewichtsadaptiert mit einer Dosierung von 60 µg/kgKG/d als Kurzinfusion verabreicht (SPIELBERGER et al., 2004). Die Vergleichsgruppe war vor der Einführung von Palifermin in den gleichen Zeitabständen zur Konditionierungstherapie klinisch untersucht worden.

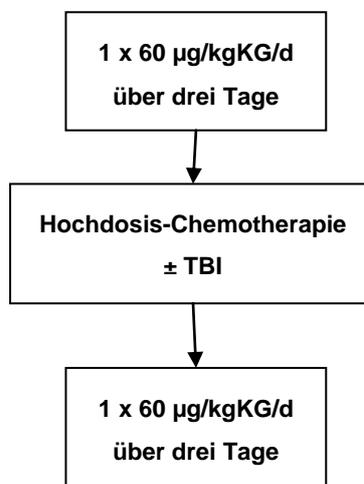


Abb. 11: Palifermin-Therapieschema

3.4 Datenerfassung

Die zu sammelnden Daten wurden regelmäßig erfasst. Dazu zählte die tägliche Erhebung von Mukositis-Grad, DGS, Laborparametern (außer Citrullin), Temperatur und GvHD-Grad. Citrullin wurde zweimal wöchentlich bestimmt (siehe 3.4.2.).

Zur Erfassung der Daten wurden die vollständigen Patientenakten herangezogen. Dabei wurde neben der ärztlichen Dokumentation auch die des Pflegepersonals ausgewertet.

Zur Informationserfassung bzw. -auswertung wurde ein spezielles Wochensystem erstellt: Dieses System setzt den Tag der HSZT gleich mit dem Beginn der Woche 1. In Woche 0 finden die Hochdosischemotherapie und die Gabe von Palifermin statt. In Woche -1 wurden die meisten Patienten bereits stationär aufgenommen. Diese Auswertung nach Wochen wird bis zum Zeitpunkt der Entlassung fortgeführt.

Die jeweils schlechtesten Werte der gesammelten Parameter der Verlaufsdaten einer Woche wurden abschließend zur Erfassung herangezogen.

3.4.1 Erhobene Parameter

Stammdaten

- Alter
- Geschlecht
- Überleben
- KGF-Gruppe vs. Placebo
- Hauptdiagnose
- Chemotherapie (Art, Dauer)
- TBI
- Verweildauer
- Transplantation (autolog vs. allogene)
- Leukopeniedauer (Take)
- Antibiosedauer

Verlaufsdaten

- Mukositis-Grad nach WHO-Schema
- DGS (Daily Gut Score – Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Beschwerden, fäkale Inkontinenz, Diarrhö)
- Fieber
- GvHD-Grad
- Laborparameter (s.u.)

3.4.2 Laborparameter

- Citrullin*
- CRP
- Lipase
- Amylase
- ASAT
- ALAT
- Bilirubin (gesamt)
- Leukozyten
- Thrombozyten

* Die Bestimmung des Citrullin-Wertes erfolgte zweimal pro Woche (Montag, Donnerstag) durch die externe Laborarztgemeinschaftspraxis (Schulz, Raude, Sandow, Magel, Boschert, Schäfer, Laubhan, Müller-Beißenhirtz) in 71636-Ludwigsburg. Die Bestimmung des Citrullin-Wertes erfolgte aus Vollblut. Die übrigen laborchemischen Untersuchungen wurden im klinikeigenen Labor (UKH) durchgeführt.

3.5 Statistik

Die relevanten Daten (siehe. 3.4.2) wurden mit dem Microsoft-Programm Excel® (Microsoft Office 2003, Microsoft® Corp., Redmond/USA) aufgenommen und anschließend einer statistischen Untersuchung mit Hilfe des Datenanalyse-Programms SPSS® (14.0, 2005, SPSS® Inc., Chicago/USA) unterzogen.

Die Daten für die Indikationsparameter enthalten teilweise extreme Ausreißer. Als Tests wurden nichtparametrische Verfahren verwendet (Mann-Whitney-U-Test) zur

Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen, die keine Annahme der Normalverteilung erfordern. Der Rangkorrelationskoeffizienten Spearman's Rho ist dagegen robust gegenüber Ausreißern. Der Rangkorrelationskoeffizienten Spearman's Rho geht hierbei von einer Äquidistanz der Skalenwerte aus.

Weiter sind die Fallzahlen in den durch die Kombination der Einflussfaktoren entstehenden Beobachtungszellen sehr klein. Deshalb hat die Analyse zum Teil deskriptiven Charakter und eine vergleichende Darstellung der Palifermin vs. Kontrollgruppe mittels Darstellung z.B. der Medianwerte mit Minimum (Min)-/Maximum (Max)-Werten (Range) durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

In die Studie wurden 49 Patienten (siehe Abb. 12) aufgenommen mit einem Durchschnittsalter von 57,49 Jahren (Min.: 31; Max.: 68) und fünf Messzeitpunkte betrachtet (siehe 3.4). Bei acht Patienten (alle mit autologer HSZT) lagen in der Woche 3 keine Werte mehr vor, sieben waren bereits in der Woche 2 entlassen worden, eine Patientin war in der Woche 2 verstorben. Um keine Verzerrung in den Daten zu erhalten, wurden bei diesen acht Patienten die fehlenden Werte für Citrullin, CRP und die Mukositisgrade durch die entsprechenden Werte aus der Woche 2 ersetzt. Es wurden 19 Patienten (39%), die Palifermin nicht erhalten haben (Gruppe 1) mit 30 Patienten (61%) (Gruppe 2), die Palifermin erhalten haben, verglichen.

4.1.1 Altersverteilung

Die Patienten wurden in vier Altersgruppen (Dekaden) zusammengefasst.

Wie aus Abbildung 12 ersichtlich, ergibt sich, dass über die Hälfte der Patienten 60 Jahre und älter (55%) waren.

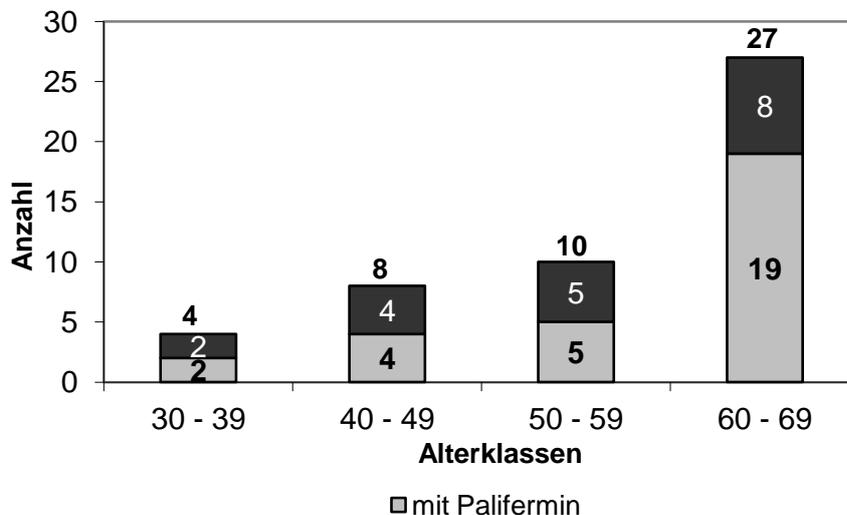


Abb. 12: Altersverteilung der Patienten

4.1.2 Geschlechtsverteilung

Von den 49 Patienten waren elf Frauen (22%) in die Studie eingeschlossen (Abb. 13, S. 26). Bei allen durchgeführten Untersuchungen ergab es für Männern und Frauen keine signifikanten Unterschiede. Deshalb wurde auf eine getrennte Untersuchung nach Geschlecht verzichtet.

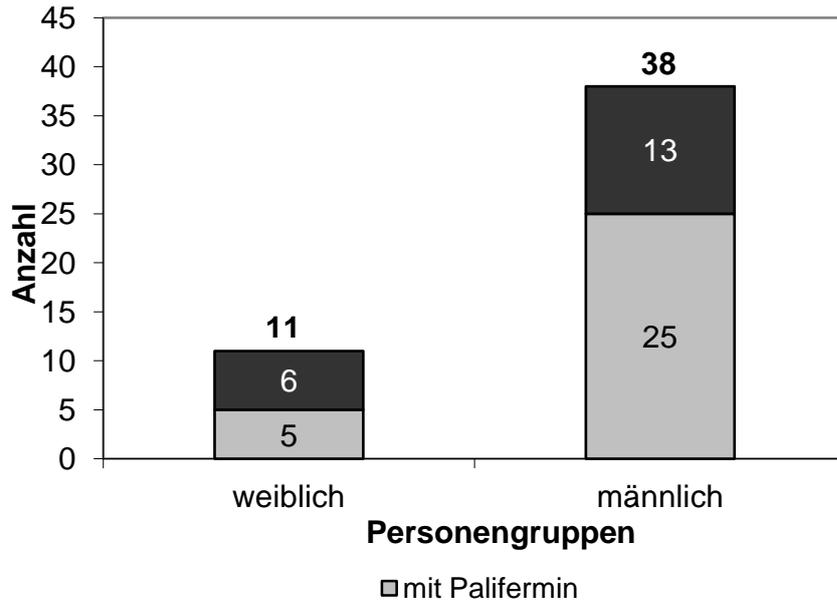


Abb. 13: Geschlechtsverteilung der Patienten

4.1.3 Humane Stammzelltransplantation und TBI

31 Patienten erhielten eine autologe Stammzelltransplantation (63%) und 18 Patienten eine allogene Stammzelltransplantation (37%). Von den autolog Transplantierten erhielten im Rahmen der Konditionierung nur drei Patienten eine Ganzkörper-Bestrahlung (TBI) (10%). Dagegen wurden $\frac{2}{3}$ (12) der allogenen transplantierten Patienten einer TBI unterzogen (66%) (Abb. 14).

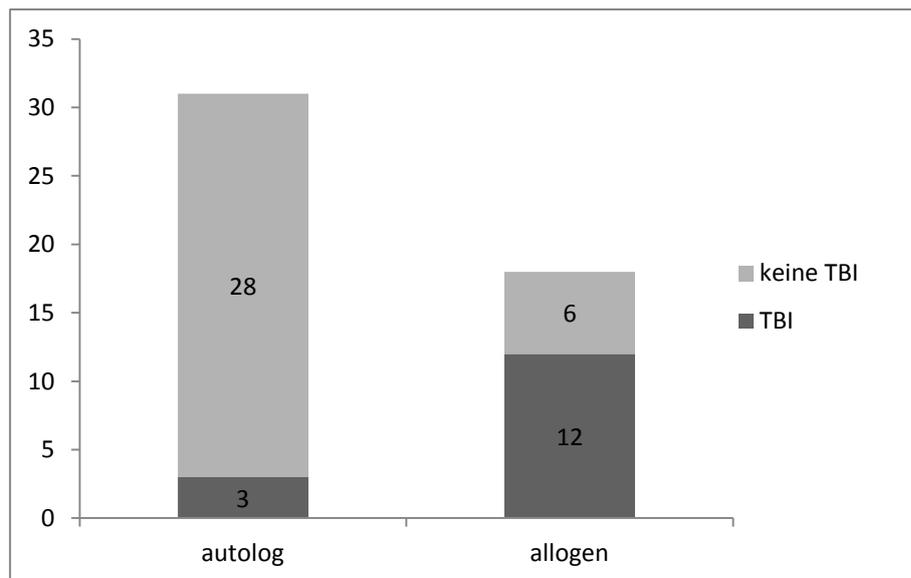


Abb. 14: Humane Stammzelltransplantation und TBI

4.2 Einflussgrößen

Als **Einflussgrößen** wurden folgenden Merkmale betrachtet:

- Alter
- Palifermin-Therapie
- Art der HSZT
- Radiatio (TBI)

Das Alter der Patienten wurde zur Vergleichbarkeit bei geringer Fallzahl in Dekaden zusammengefasst. Das Kollektiv wurde in Patienten mit und ohne Palifermin-Therapie, mit und ohne Radiatio (TBI) sowie autologer vs allogener HSZT unterschieden. Tabelle 5 zeigt hierzu eine Aufstellung der einzelnen Patienten in Bezug auf die Art der HSZT (autolog vs allogener) und für die einzelnen Altersdekaden.

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv war ein Großteil älter als 50 Jahre. Aufgrund der Fallzahl konnte dahingehend keine genauere altersspezifische Auswertung vorgenommen werden.

Tab. 5: Verteilung der Patienten (Anzahlen, Anordnung) nach TBI

Altersgruppe	total	autolog (N = 31)				allogen (N = 18)			
		TBI				TBI			
		nein		ja		nein		ja	
		Palifermin		Palifermin		Palifermin		Palifermin	
		nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja
30 - 39 Jahre	4	2	0	0	0	0	0	0	2
40 - 49 Jahre	8	3	1	0	0	0	0	2	2
50 - 59 Jahre	10	3	5	0	1	0	0	1	0
60 - 69 Jahre	27	3	11	1	1	2	4	2	3
gesamt	49	11	17	1	2	2	4	5	7

In Tabelle 6 wird zur besseren Beurteilung das Verhältnis HSZT zu Radiatio (TBI) auf zwei Altersgruppen (über und unter 60 Lebensjahre) verteilt.

Tab. 6: Verteilung der Patienten (Anzahlen, Anordnung) nach Palifermin-Gabe

Altersgruppe			total	autolog (N = 31)			allogen (N = 18)		
				Palifermin			Palifermin		
				nein	ja	gesamt	nein	ja	gesamt
<60 Jahre	TBI	nein	14	8	6	14	0	0	0
		ja	8	0	1	1	3	4	7
		gesamt	22	8	7	15	3	4	7
60+ Jahre	TBI	nein	20	3	11	14	2	4	6
		ja	7	1	1	2	2	3	5
		gesamt	27	4	12	16	4	7	11
Gesamt	TBI	nein	34	11	17	28	2	4	6
		ja	15	1	2	3	5	7	12
		gesamt	49	12	19	31	7	11	18

Tabelle 7 (S. 29) zeigt die Aufstellung der einzelnen Patientengruppen nach Aufschlüsselung nach einzelnen Lebensdekaden für HSZT, Palifermin-Therapie und Radiatio (TBI). Bei dem Patientenkollektiv erfolgte häufiger eine autologe als eine allogene HSZT. Die Patienten wurden in der Mehrzahl nicht bestrahlt und erhielten aufgrund des Untersuchungszeitraumes häufiger eine Palifermin-Therapie, d.h. ab Einführung des Palifermins in das Supportivtherapieschema der myeloablativen Konditionierung wurden alle Patienten mit Palifermin behandelt.

Tab. 7: Verteilung der Patienten (Anzahlen)

Altersgruppe	total	Patientengruppe		Palifermin		TBI	
		autolog	allogen	nein	ja	nein	ja
30 - 39 Jahre	4	2	2	2	2	2	2
40 - 49 Jahre	8	4	4	5	3	4	4
50 - 59 Jahre	10	9	1	4	6	8	2
60 - 69 Jahre	27	16	11	8	19	20	7
gesamt	49	31	18	19	30	34	15

4.3 Zielgrößen

Als **Zielgrößen** wurden folgende Merkmale betrachtet:

- Auftreten einer Mukositis
- CRP-Werte
- Citrullin-Werte
- Tage mit Antiinfektivaverbrauch
- Leukopeniedauer (Take)

4.3.1 Auftreten der Mukositis im Zeitverlauf

Es wurden 49 Patienten (entspricht 100% in Abbildung 15) in die Analyse einbezogen und fünf Messzeitpunkte (Woche -1 bis Woche 3) betrachtet. Der erste Zeitpunkt lag eine Woche vor Beginn der Chemotherapie (Woche -1), Woche 0 bezeichnet den Beginn der Chemotherapie, Woche 1 den Beginn der Transplantation und die Wochen 2 und 3 bezeichnen jeweils zwei Folgewochen.

Die folgende Abbildung 15 zeigt das gesamte untersuchte Patientenkollektiv ohne Aufteilung in Untergruppen bezogen auf die Therapie mit Palifermin, Art der HSZT oder Radiatio (TBI). Die genaue Aufstellung der einzelnen Mukositisgrade zu den entsprechenden Zeitpunkten folgte in Tabelle 7.

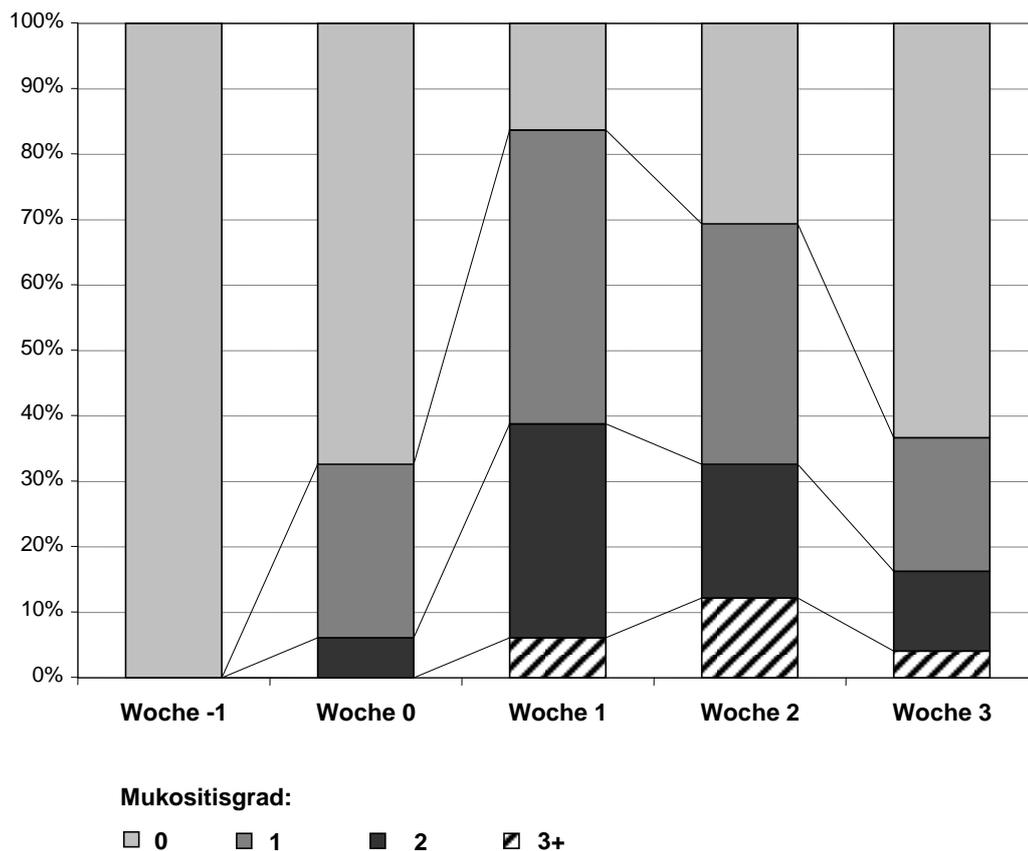


Abb. 15: Auftreten der Mukositis im gesamten Patientenkollektiv im Zeitverlauf

In Woche 1 waren über 80% der Patienten von einer Mukositis unterschiedlichen Grades betroffen. Zu diesem Zeitpunkt hatten die Patienten erst kürzlich die myeloablative Konditionierung und die HSZ-Transplantation erhalten.

Eine Mukositis 4. Grades wurde nur zu einem Zeitpunkt in Woche 2 bei einem Patienten festgestellt. Dieser ist unter 3+ (entsprechend Mukositis 3. Grades + schlimmer) mit erfasst.

In Tabelle 8 wird in Analogie zu Abbildung 11 die genaue Aufteilung der einzelnen Mukositisgrade zu dem jeweiligen Untersuchungszeitpunkt dargestellt.

Tab. 8: Verteilung der Mukositisgrade im Zeitverlauf

			Zeit					gesamt
			Woche -1	Woche 0	Woche 1	Woche 2	Woche 3	
Mukositisgrad	0	Anzahl	49 (100%)	33 (67%)	8 (16%)	15 (31%)	31 (63%)	136 (56%)
	1	Anzahl	0 (0%)	13 (27%)	22 (45%)	18 (37%)	10 (20%)	63 (26%)
	2	Anzahl	0 (0%)	3 (6%)	16 (33%)	10 (20%)	6 (12%)	35 (14%)
	3+	Anzahl	0 (0%)	0 (0%)	3 (6%)	6 (12%)	2 (4%)	11 (4%)
gesamt		Anzahl	49 (100%)	49 (100%)	49 (100%)	49 (100%)	49 (100%)	245 (100%)

Die folgende Abbildung 16 (S. 32) bildet das Auftreten der Mukositis (Mukositisgrad ablesbar auf der Ordinate) im Zeitverlauf (ablesbar auf der Abszisse) in den Kombinationsgruppen von Art der HSZT, Palifermin-Therapie und Radiatio (TBI) ab. Die hauptsächliche Trennung erfolgt in dieser Darstellung zwischen Radiatio (TBI) und Art der HSZT.

In der Kombinationsgruppe der nicht bestrahlten, allogenen Transplantierten (linke obere Abbildung) zeigt sich eine geringere Mukositisausprägung mit Palifermin-Therapie. Bei den bestrahlten, allogenen Transplantierten (rechte obere Abbildung) zeigt sich hingegen in Woche 2 eine stärkere Mukositisausprägung. In den Kombinationsgruppen der nicht bestrahlten/bestrahlten, autologen Transplantierten (linke und rechte untere Abbildungen) zeigt sich eine geringere Ausprägung bei den mit Palifermin behandelten Patienten. Insgesamt ist hier jedoch auf die geringe Fallzahl zu verweisen, so dass eine spätere, fundierte Diskussion dieser Ergebnisse nur eingeschränkt möglich sein kann.

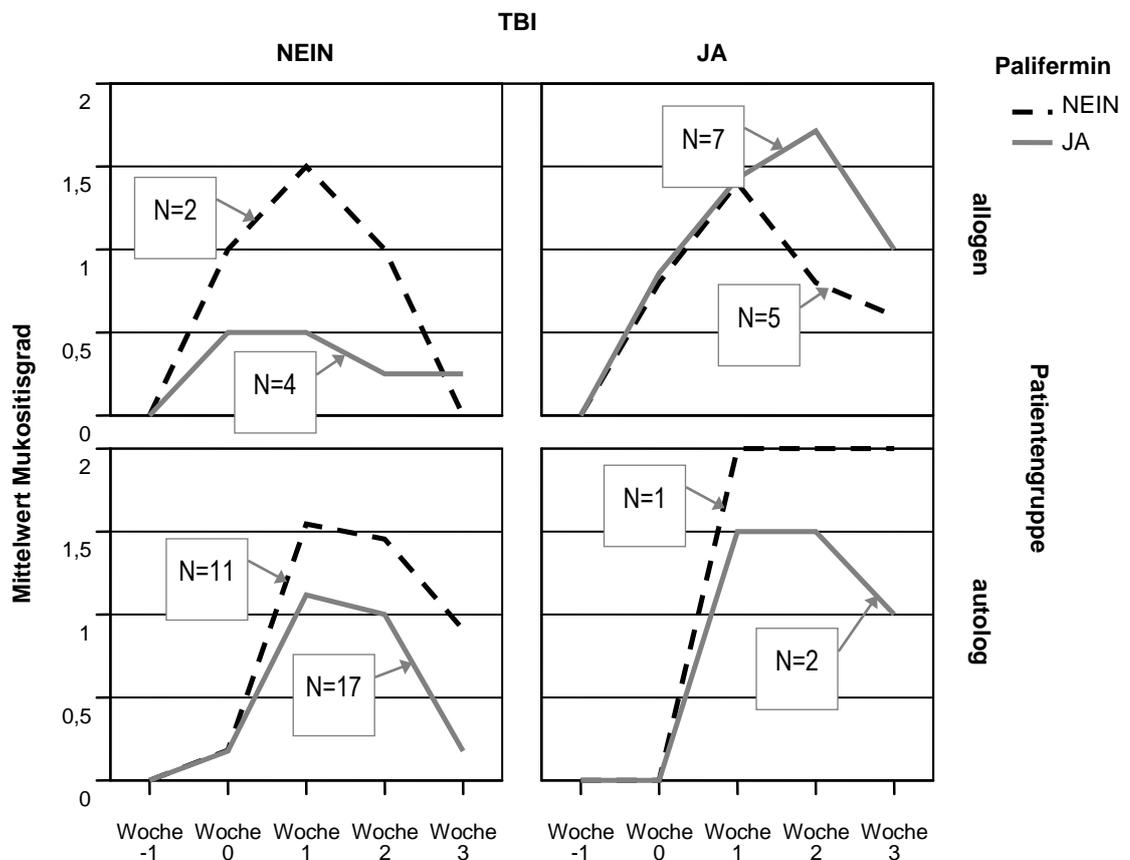


Abb. 16: Mukositisverlauf in den Kombinationsgruppen

Abbildung 17 (S. 33) zeigt den zeitlichen Verlauf der Mukositisgrade mit und ohne Palifermin-Therapie für alle Patienten die keine Radiatio (TBI) erhalten haben.

Die Unterschiede zwischen der Gruppe der Patienten mit Palifermin und denjenigen ohne waren ab Woche 1 sehr deutlich und ließen sich auch als signifikant nachweisen ($p = 0,025$; Mann/Whitney-U, exakte Signifikanz). Für den Test wurden pro Patient die mittleren Mukositisgrade von Woche 1 bis 3 berechnet (nur für Patienten ohne Radiatio). Mit dem Rangsummentest nach Mann und Whitney wurde anschließend geprüft, ob sich Unterschiede im Schweregrad der Mukositis zwischen Patienten mit und ohne Palifermin-Therapie ergeben. Bei Patienten ohne Bestrahlung verlief mit Palifermin-Therapie die Mukositis weniger schwer als ohne Palifermin. Der Unterschied betrug durchschnittlich 0,5 Grad.

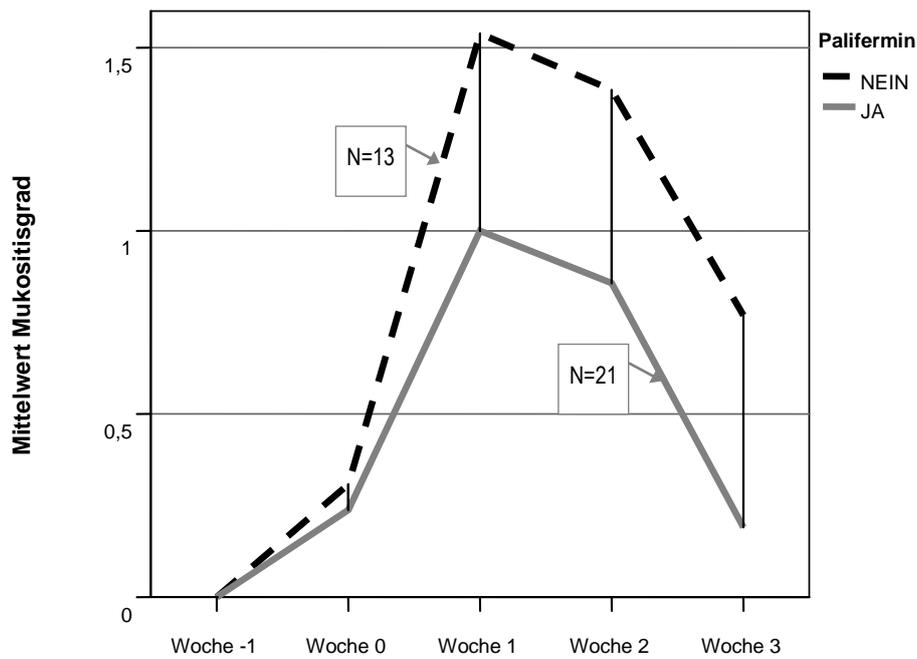


Abb. 17: Mittlerer Mukositisgrad im Zeitverlauf bei Patienten ohne TBI

Die Abbildung 18 zeigt den mittleren Verlauf des Schweregrades der Mukositis bei Patienten, die eine Bestrahlung erhalten haben. Die Unterschiede zeigten keine eindeutige Signifikanz, wobei auf die geringe Fallzahl zu berücksichtigen ist.

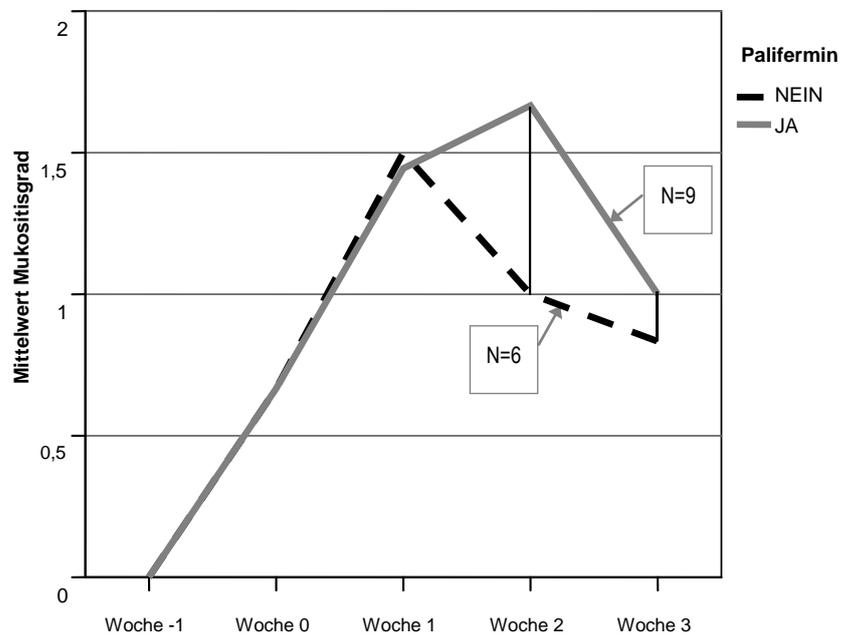


Abb. 18: Mittlerer Mukositisgrad im Zeitverlauf bei Patienten mit TBI

4.3.2 Antiinfektivaverbrauch

Es wurde ein Regressionsmodell zur Erklärung der unterschiedlichen Anzahl der Tage mit Antiinfektivaverbrauch (gezählt bis zur Woche 3) entwickelt. Einen hochsignifikanten Einfluss stellte der Faktor TBI dar. Bei erfolgter TBI erhöhte sich die Anzahl der Tage mit Antiinfektivaverbrauch bis zur Woche 3 im Durchschnitt um 6,7 Tage. Ergänzt man den Faktor Palifermin-Therapie in diesem Modell, ergeben sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,1$). Andererseits zeigte sich, dass unter Einfluss einer Palifermin-Therapie die Anzahl der Tage mit Antiinfektivaverbrauch um durchschnittlich 2,5 Tage bei Betrachtung bis zur Woche 3 signifikant sank (Abb. 19).

Der Antiinfektivaverbrauch ist in der Palifermin-Gruppe niedriger als in der Vergleichsgruppe ohne Palifermin-Therapie, jedoch ohne signifikante Unterschiede. Dies lässt sich zunächst nur beschreiben. Der einzige signifikante Einfluss auf den Antiinfektivaverbrauch entsteht durch den Faktor Radiotherapie. Nach TBI erhöht sich die Anzahl der Tage mit Antiinfektivabedarf bis zur Woche 3 im Durchschnitt um 6,7 Tage. Betrachtet man zusätzlich den Faktor Palifermin-Therapie, so ist das beobachtete Signifikanzniveau ($p = 0,1$) nicht signifikant.

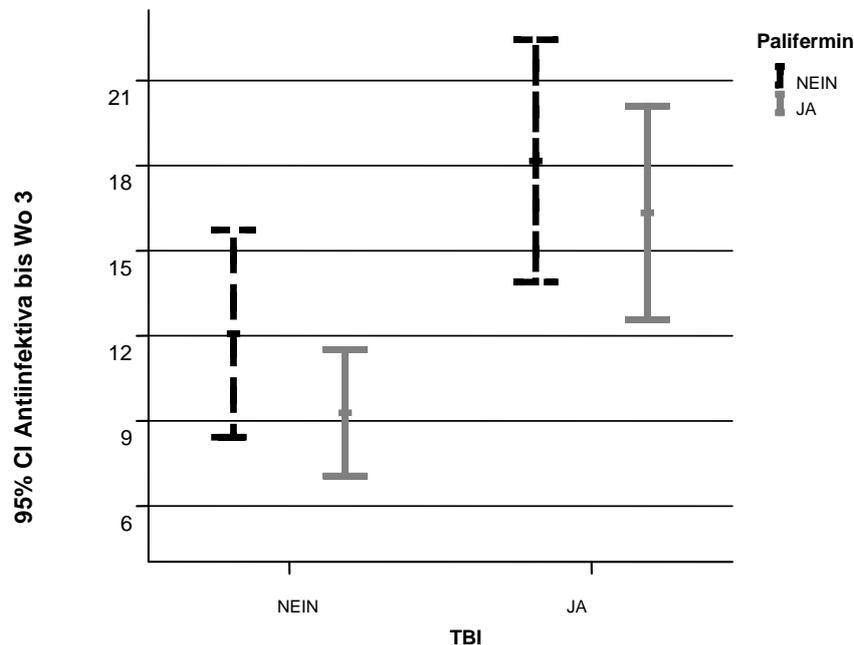


Abb. 19: Antiinfektivaverbrauch (Tage) in Kombination mit TBI und Palifermin

4.3.3 Leukopeniedauer (Take)

In Analogie zum Antiinfektivverbrauch wurde die Leukopeniedauer (Take) mit einem linearen Regressionsmodell untersucht. Das einzige signifikante Merkmal war die Art der HSZT (autolog oder allogen). Bei allogener HSZT erhöht sich die Leukopeniedauer (Take) um durchschnittlich 6,7 Tage (Tab. 9).

Betrachtet man nur die autologe Gruppe, so ergab sich bei dem Anteil der mit Palifermin therapierten Patienten nach autologer Transplantation eine signifikante ($p = 0,002$) Verlängerung der Leukopeniedauer um 2,3 Tage.

Tab. 9: Leukopeniedauer in Abhängigkeit von Palifermin-Einsatz und Art der HSZ-Transplantation (Anzahlen)

		Anzahl total	Leukopenie-dauer (Tage)	Antiinfekta bis Wo 3	Antiinfekta gesamt
			Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert
Palifermin & HSZT	NEIN & autolog	12	9,9	12,5	20,7
	NEIN & allogen	7	18,3	16,6	46,1
	JA & autolog	19	12,2	9,3	9,7
	JA & allogen	11	17,7	15,1	47,1
	gesamt	49	13,7	12,4	26,0

Erwartungsgemäß war bei den allogenen transplantierten Patienten die Streuung der Werte deutlich größer und die Fallzahl geringer. Zwischen autologer und allogener HSZT sind die Unterschiede somit hochsignifikant ($p = 0,001$ mit Mann/Whitney-U, $p = 0,004$ mit Welch-Test, als t-Test für ungleiche Varianzen).

Betrachtet man in Abbildung 20 (S. 36) nur die autologe Gruppe, so überlappen sich das schwarze und das graue Konfidenzintervall nicht. Der Unterschied ist hochsignifikant.

Durch die Gabe von Palifermin ergab sich in keiner der untersuchten Gruppen ein Einfluss auf die Leukopeniedauer (Take). Dies gilt für autolog/allogen und mit/ohne TBI.

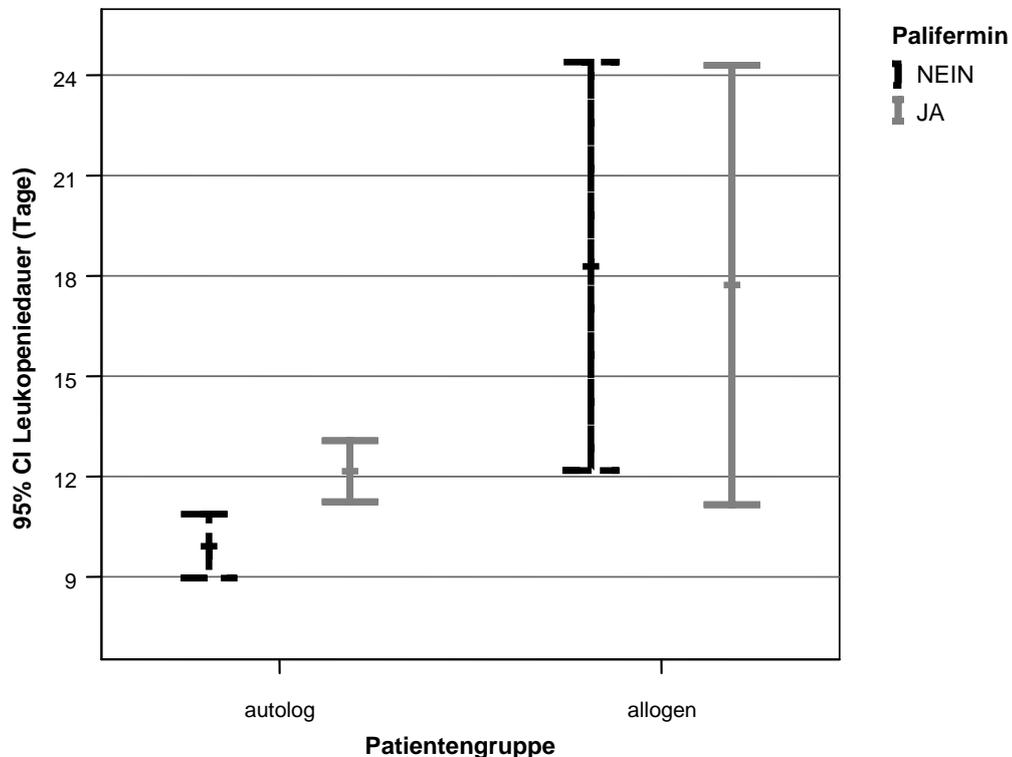


Abb. 20: Leukopeniedauer in Kombination mit TBI und Palifermin

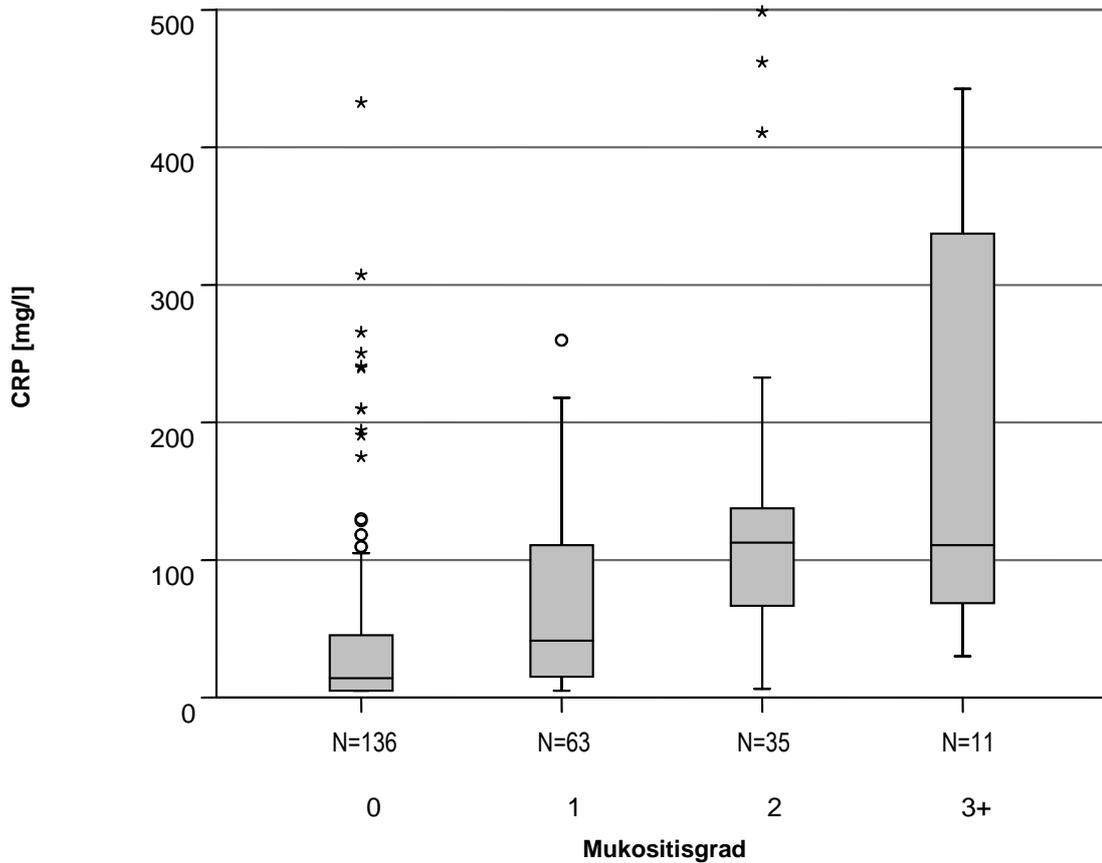
4.4 Laborparameter

Neben der deskriptiven Analyse wurden, sofern sinnvoll, nichtparametrische Verfahren eingesetzt, um statistische Signifikanzen darzustellen.

4.4.1 Verteilung der Laborparameter in den Stufen der Mukositis

Die Abbildung 21 (S. 37) stellt den Zusammenhang zwischen den CRP-Werten und dem Schweregrad der Mukositis dar.

N bedeutet in diesem Fall die Summe der aufgetretenen Mukositisgrade in den Wochen -1 bis 3. Es kam somit in den untersuchten Wochen insgesamt zu elf Fällen bei denen eine Mukositis Grad 3 und/oder 4 aufgetreten war.

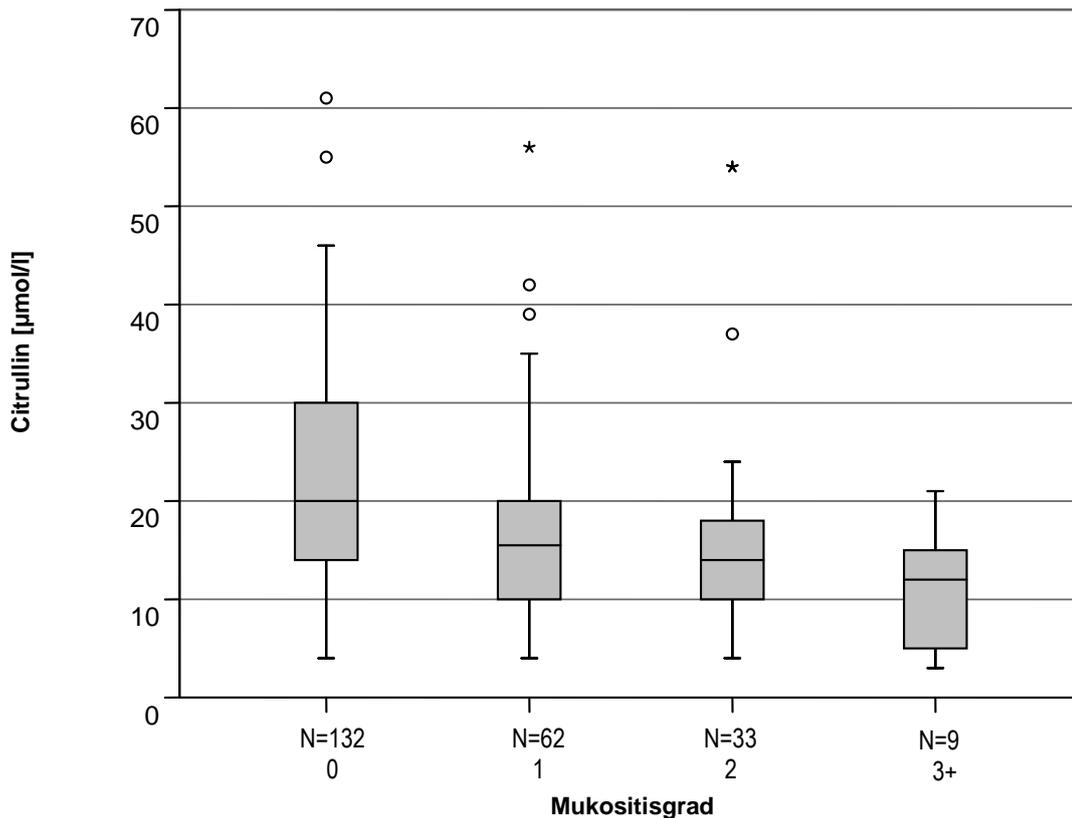


(* Extremwert; ° Ausreißer (Erklärung siehe Anhang))

Abb. 21: CRP und Mukositisgrad (bzgl. N siehe Erklärung im Text)

Die Abbildung 22 (S. 38) zeigt den Zusammenhang zwischen den Citrullin-Werten und dem Schweregrad der Mukositis. In der Abbildung zeigt sich eine Korrelation, ohne eindeutige Signifikanz, zwischen einer geringeren Citrullin-Konzentration im Serum und zunehmender Intensität der Mukositis.

N bedeutet in diesem Fall wieder die Summe der aufgetretenen Mukositisgrade in den Wochen -1 bis 3. Die Differenz im Vergleich zu Abbildung 21 kommt durch teilweise fehlende Werte bei der Bestimmung des Citrullin-Wertes zustande.



(* Extremwert; ° Ausreißer (Erklärung siehe Anhang))

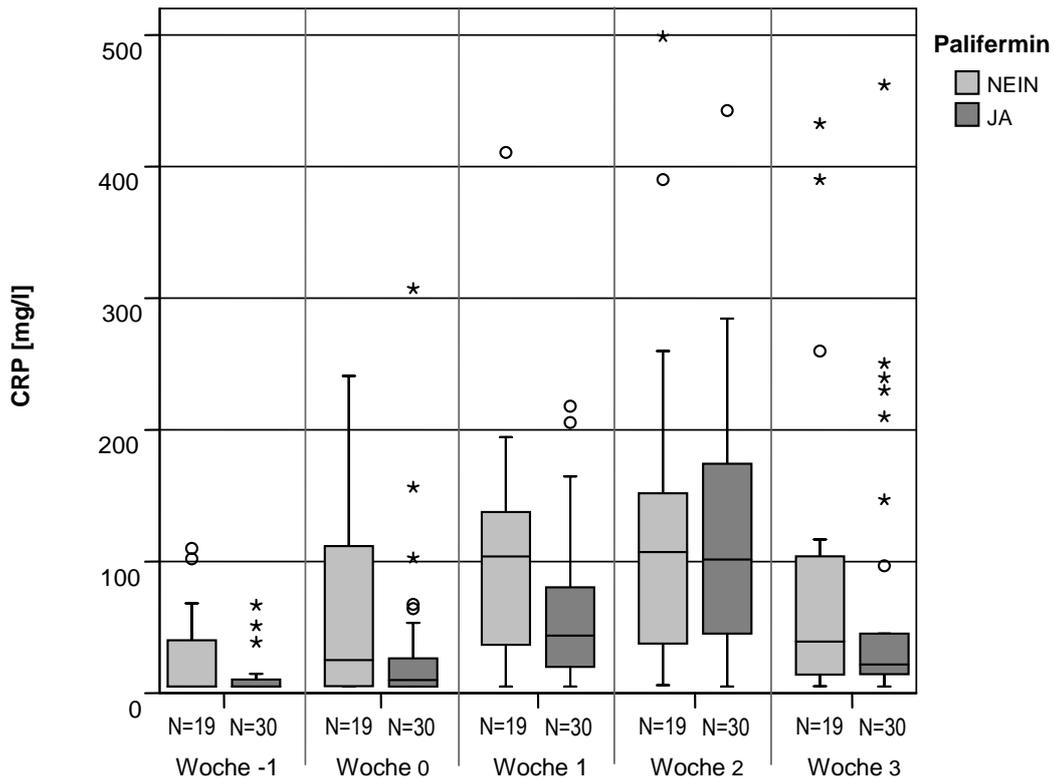
Abb. 22: Citrullin in Beziehung zu den Mukositisgraden

4.4.2 Verteilung der Laborparameter im Zeitverlauf

Die folgenden Boxplots (Abb. 23 (S. 39) und 24 (S. 40)) zeigen die Stärke des Zusammenhangs zum Mukositisgrad für die beiden Parameter CRP und Citrullin bei klinisch signifikanter Mukositis (Mukositisgrad 3/4) in Abhängigkeit zur Palifermin-Therapie.

Die Citrullin-Werte und CRP-Werte sollten als Indikatoren für den Schweregrad einer Mukositis verwendet werden. Mit wachsendem Grad der Mukositis im Verlauf fielen die Citrullin-Werte und die CRP-Werte stiegen. Die Bedeutung des Zusammenhanges zwischen Citrullin, CRP und Mukositisgrad wurde anhand der Korrelationen deutlich. Es wird hier Spearmans Rangkorrelationsmatrix angewandt.

In Abbildung 23 zeigt sich, dass es im zeitlichen Verlauf bei der Patientengruppe ohne Palifermin zu einem höheren Anstieg der CRP-Werte gekommen ist. Erwartungsgemäß kam es in Woche 2 zum Zeitpunkt der maximalen Ausprägung der Mukositiden zum deutlichsten CRP-Anstieg.

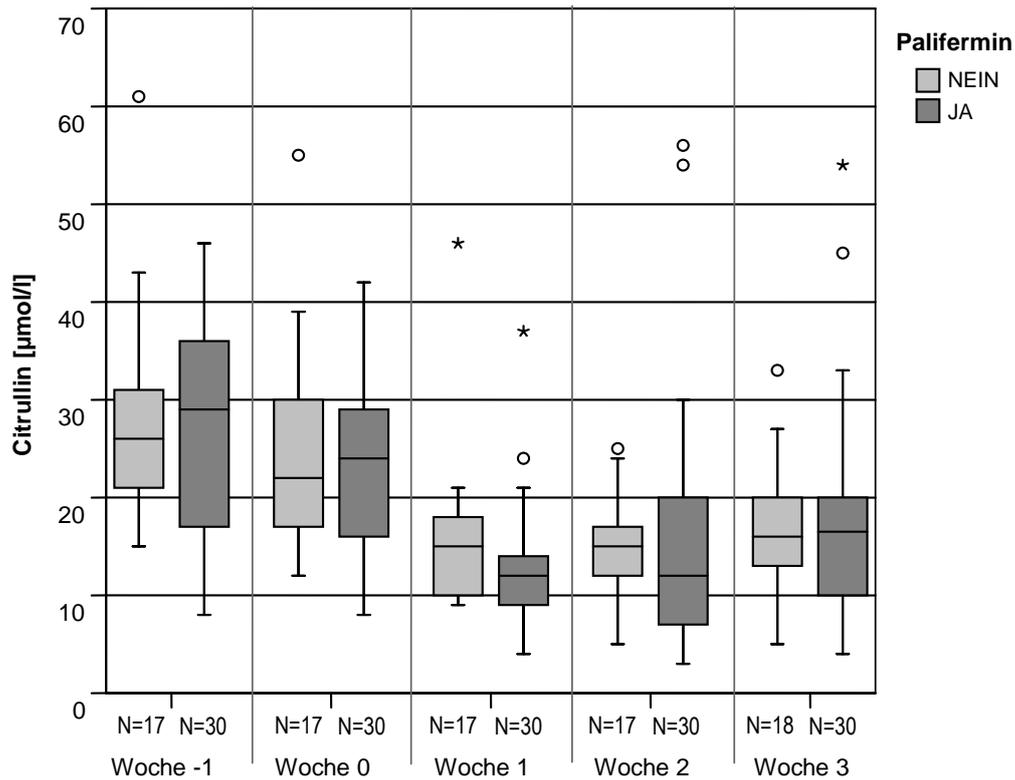


(* Extremwert; ° Ausreißer (Erklärung siehe Anhang))

Abb. 23: Boxplot für CRP

Die Abbildung 24 zeigt in der Woche 1 und 2 den deutlichsten Abfall der Serumkonzentration des Citrullins. Eine signifikante Differenz zwischen den Patientengruppen mit und ohne Palifermin-Therapie ist jedoch nicht darzustellen.

Die unterschiedlichen Fallzahlen N ergeben sich aus den fehlenden Werten für Citrullin. Es wurde hier eine paarweise Missingbehandlung angewandt. Wenn bei einem von zwei Merkmalen Werte fehlten, musste der Fall bei der jeweiligen Paarkorrelation ausgeschlossen werden. Bei Citrullin fehlten insgesamt neun Werte.



(* Extremwert; ° Ausreißer (Erklärung siehe Anhang S.74))

Abb. 24: Boxplot für Citrullin

Es zeigte sich (siehe Tabelle 10, S. 41), dass man anhand der CRP-Werte besser auf den Mukositisgrad schließen ($Rho = 0,46$) kann als anhand der Citrullin-Werte ($Rho = -0,34$). Der Spearman-Korrelation zwischen Citrullin und CRP beträgt $-0,5$, d.h. ein direkter Zusammenhang zwischen den Serumkonzentrationen von CRP und Citrullin ist nicht darstellbar.

Tab. 10: Korrelationen: Spearman-Rho

		Mukositis- grad	Citrullin [$\mu\text{mol/l}$]	CRP [mg/l]
Mukositisgrad	Korrelationskoeffizient	1,000	-0,337(**)	0,464(**)
	Sig. (2-seitig)	-	0,000	0,000
	N	245	236	245
Citrullin [$\mu\text{mol/l}$]	Korrelationskoeffizient	-0,337(**)	1,000	-0,499(**)
	Sig. (2-seitig)	0,000	-	0,000
	N	236	236	236
CRP [mg/l]	Korrelationskoeffizient	0,464(**)	-0,499(**)	1,000
	Sig. (2-seitig)	0,000	0,000	-
	N	245	236	245

** Die Korrelation ist auf dem 0,01-Niveau signifikant (zweiseitig).

4.4.3 Laborparameter in den Kombinationsgruppen

In Abbildung 25 (S. 42) werden die mittleren CRP-Werte im Zeitverlauf in den einzelnen Kombinationsgruppen dargestellt. Bei den bestrahlten, allogenen Transplantierten (rechte obere Abbildung) zeigt sich kein signifikanter Unterschied bei den CRP-Werten. In den Kombinationsgruppen der nicht bestrahlten/bestrahlten, autologen Transplantierten (linke und rechte untere Abbildungen) zeigt sich ein geringerer CRP-Anstieg bei den nicht bestrahlten, mit Palifermin behandelten Patienten. Bei den bestrahlten Patienten ist kein signifikanter Unterschied darzustellen. Insgesamt ist jedoch die geringe Fallzahl zu berücksichtigen.

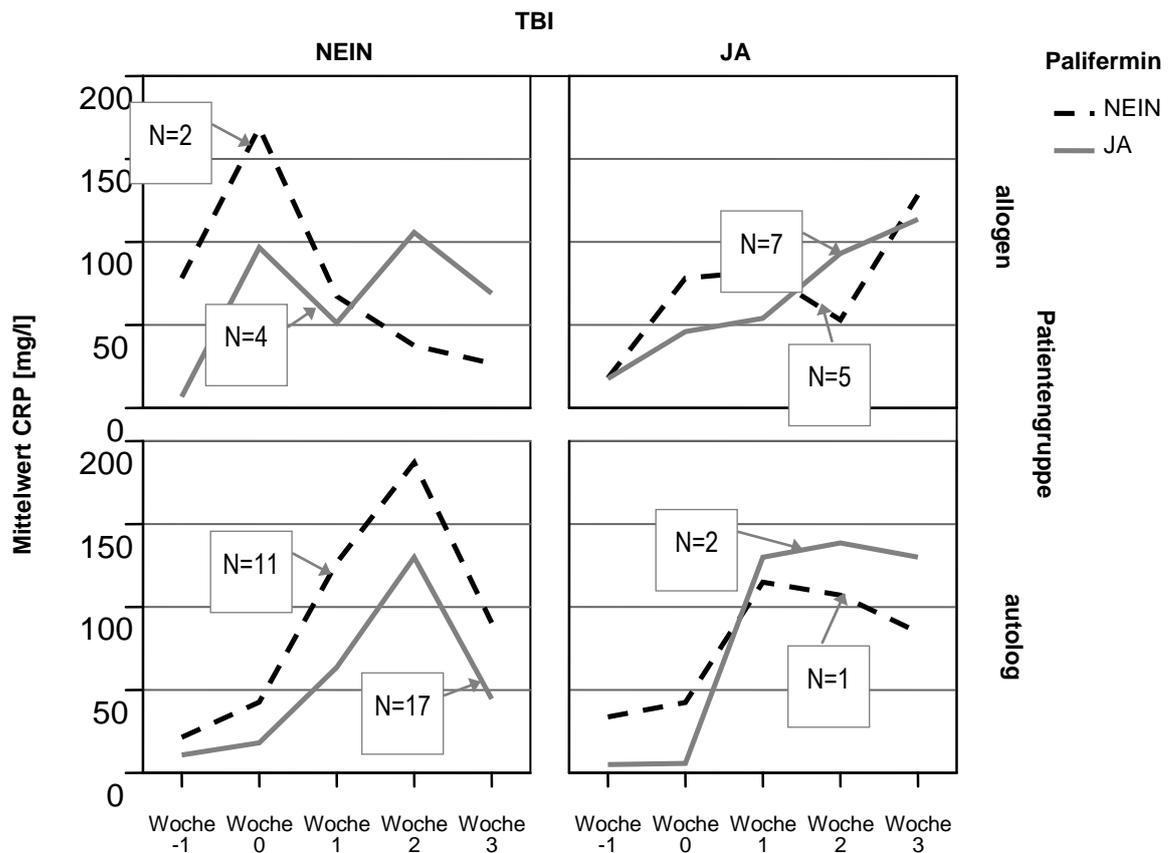


Abb. 25: CRP-Verlauf in den Kombinationsgruppen

Die Abbildung 26 (S. 43) zeigt, dass unter der Therapie mit Palifermin bei unbestrahlten Patienten die CRP-Werte nicht so stark ansteigen wie ohne Verabreichung von Palifermin. Es wurden hier beide Gruppen (autolog + allogene) zusammengefasst.

In der Gruppe der Patienten ohne TBI verlaufen beide Kurven mit deutlichem Abstand parallel (Abbildung 26). Unter Palifermin-Therapie ist eine geringere Entzündungsaktivität als in der Vergleichsgruppe zu verzeichnen. Eine Signifikanz ergab sich allerdings nicht, dies könnte aber in der geringen Fallzahl begründet sein ($p = 0,096$, Mann/Whitney-U).

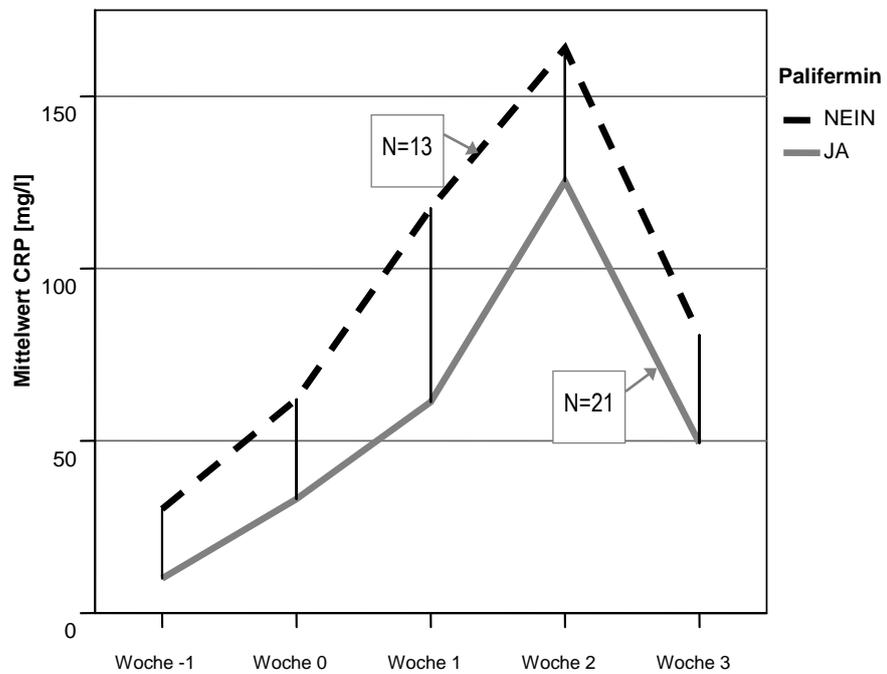


Abb. 26: Mittlere CRP-Werte im Zeitverlauf bei Patienten ohne TBI

Die Abbildung 27 zeigt, dass bei bestrahlten Patienten die CRP-Werte zwischen der Palifermin- und der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede aufweisen. Es wurden hier ebenfalls beide Gruppen (autolog und allogene) zusammengefasst. Aufgrund der geringen Fallzahl sind diese Aussagen allerdings nur unter Vorbehalt zu sehen.

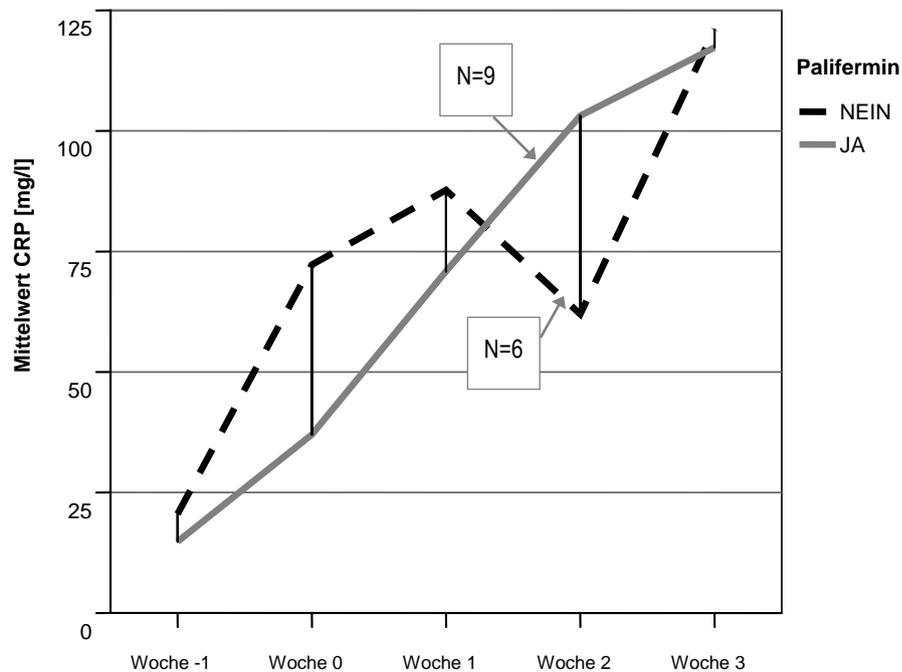


Abb. 27: Mittlere CRP-Werte im Zeitverlauf bei Patienten mit TBI

In Abbildung 28 werden die mittleren Citrullin-Werte im Zeitverlauf in den einzelnen Kombinationsgruppen dargestellt. Abbildung 28 zeigt, dass zwischen der Palifermin- und der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede darzustellen sind. Aufgrund der geringen Fallzahl sind diese Aussagen allerdings ebenfalls nur unter Vorbehalt zu sehen.

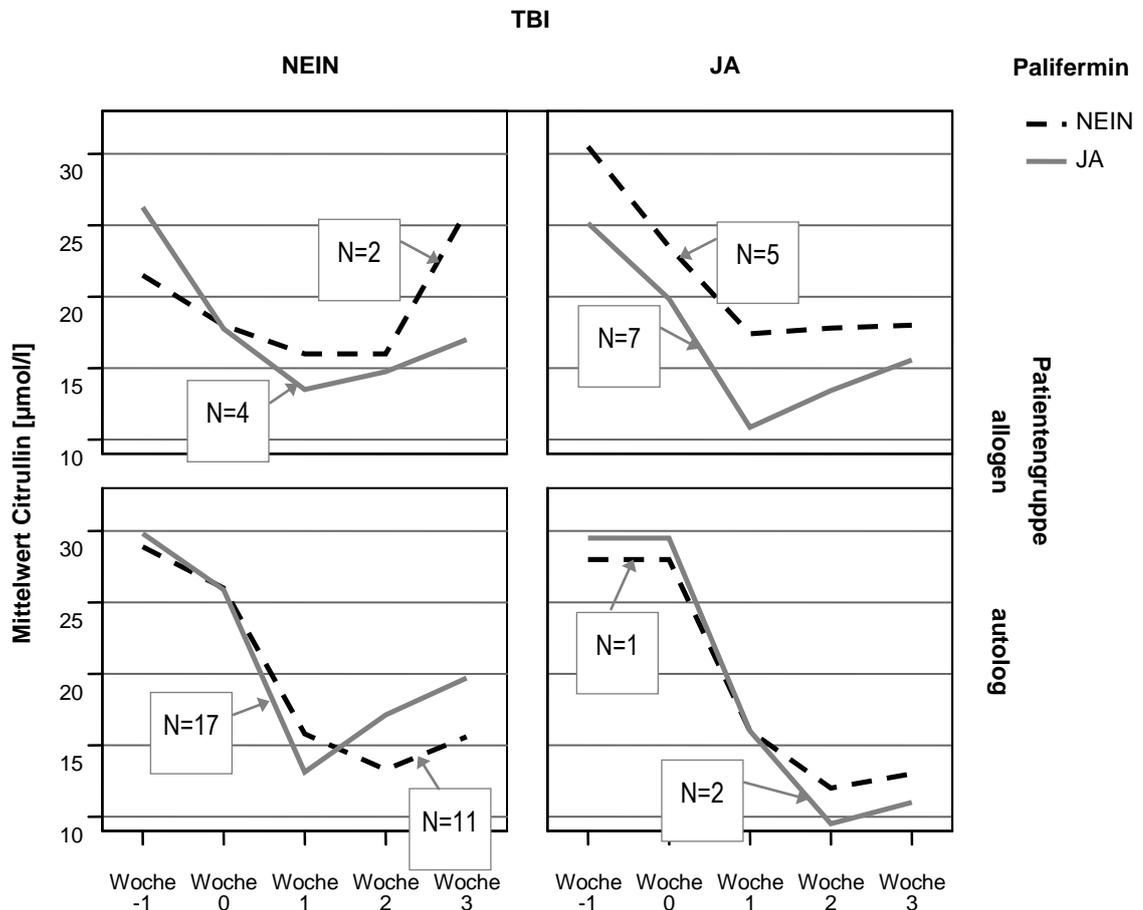


Abb. 28: Citrullin-Verlauf in den Kombinationsgruppen

In Abbildung 29 (S. 45) stellen sich die Unterschiede zwischen der Palifermin- und der Kontrollgruppe als nicht signifikant dar. Es zeigt sich ein Unterschied beim Erreichen der niedrigsten Citrullin-Werte zwischen den untersuchten Gruppen. Bei den mit Palifermin behandelten Patienten (Woche 1) kommt es im Vergleich zu den nicht mit Palifermin behandelten Patienten (Woche 2) eher zum Erreichen der niedrigsten Citrullin-Werte, jedoch auch einem früheren Wiederanstieg der Citrullin-Werte.

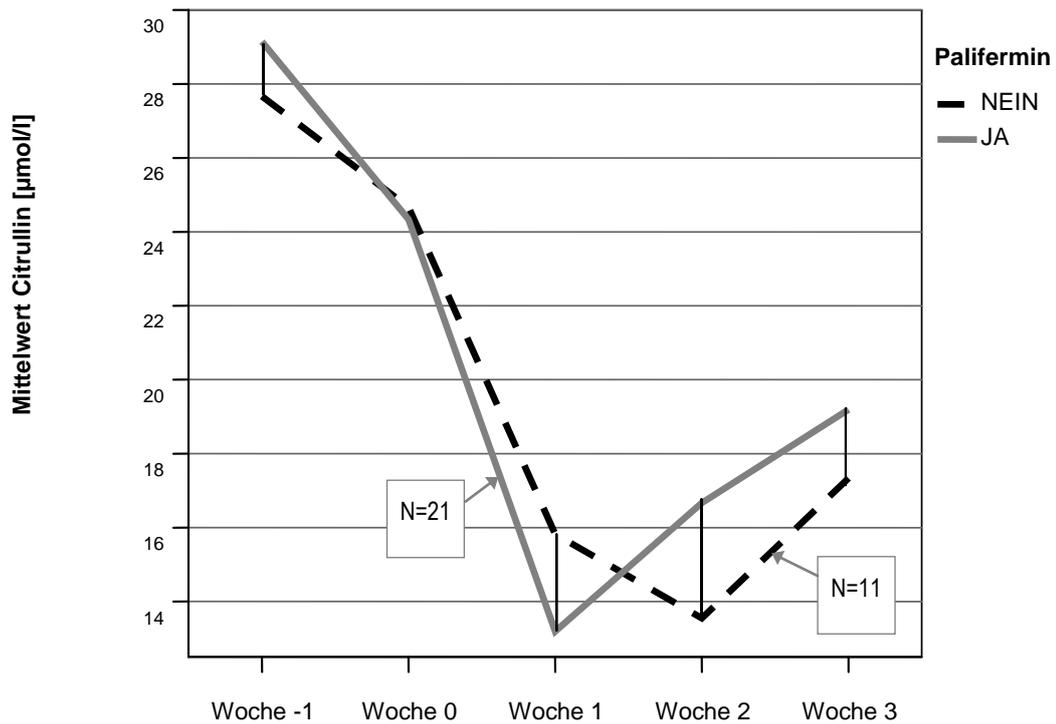


Abb. 29: Mittlere Citrullin-Werte im Zeitverlauf bei Patienten (auto/allo) ohne TBI

Abbildung 30 (S. 46) zeigt, dass Palifermin bei zusätzlicher Bestrahlung zu keiner Verbesserung der Citrullin-Werte führt. Der hier beobachtete Abfall der Citrullin-Werte ist statistisch nicht signifikant. Die Wirkung von Palifermin auf das Auftreten und die Schwere einer Mukositis nach einer HSZT hängt davon ab, ob zusätzlich zur Transplantation bestrahlt wird oder nicht. Sowohl für die Mukositis als auch für die damit zusammenhängenden Indikatoren Citrullin und CRP zeigte sich eine nichtlineare Wirkung im Zeitverlauf bei gleichzeitiger Wechselwirkung mit der Art der HSZT und der TBI.

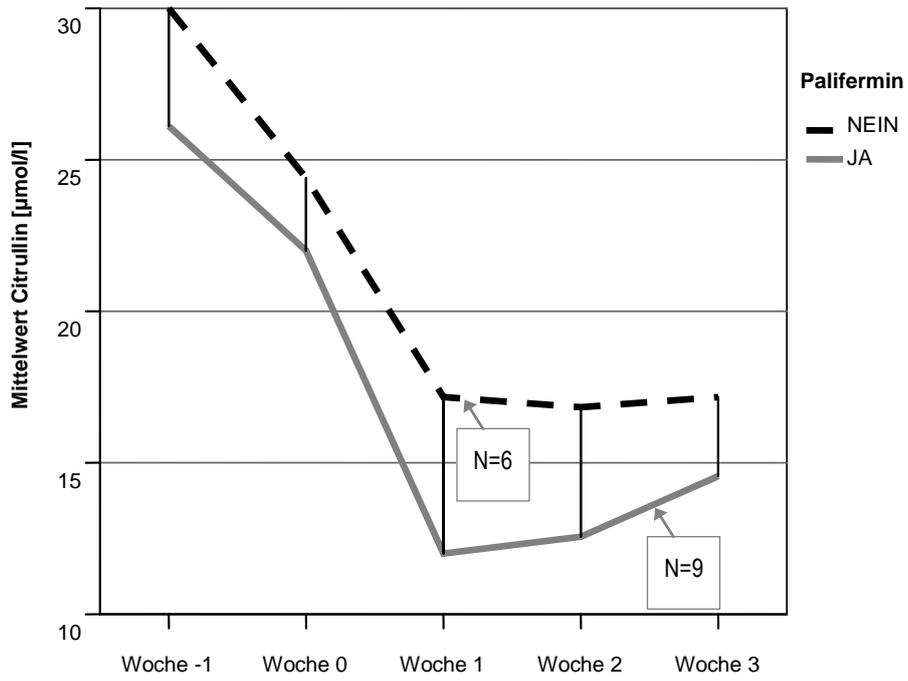


Abb. 30: Mittlere Citrullin-Werte im Zeitverlauf bei Patienten (autolog/allogen) mit TB!

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit soll in Analogie zu im Folgenden dargestellten Studien (zusammengefasst in Tabelle 11, (S. 49/50)) anhand unserer Ergebnisse diskutiert werden, ob und wie der Verlauf von milden bis schweren Formen einer Mukositis zum Nutzen der Patienten mit dem rekombinanten Keratinozytenwachstumsfaktor Palifermin beeinflusst werden kann und inwieweit laborchemische Marker zur Verlaufskontrolle und Bewertung herangezogen werden können.

Im Vergleich zu unserer Studie ergab die Literaturrecherche, dass bei einer Reihe von Studien Palifermin bei humaner Stammzelltransplantation (HSZT) nach myeloablativer Konditionierung eingesetzt wurde. Diese Studien begrenzten sich allerdings auf autologe HSZT. Bei SPIELBERGER et al., 2004; NASILOWSKA-ADAMSKA et al., 2007; RZEPECKI et al., 2007 und LANGNER et al., 2008 wurden Therapieschemata mit intensiver myeloablativer Therapie (z.B. Radiochemotherapie) eingesetzt, die erwartungsgemäß mit die größte Wahrscheinlichkeit für schwere Mukositiden haben. In vier Studien wurde die Behandlung mit Palifermin bei konventioneller Chemotherapie durchgeführt und Palifermin zu wiederholten Konditionierungen verabreicht (MEROPOL et al., 2003; ROSEN et al., 2006; SCHMIDT et al., 2008, VADHAN-RAJ et al., 2010;). Weitere drei Studien mit Radiochemotherapie bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich (BRIZEL et al., 2008; LE et al., 2011; HENKE et al., 2011). NASILOWSKA-ADAMSKA et al. (2007), LANGNER et al. (2008), RZEPECKI et al. (2007) und HORSLEY et al. (2006) verglichen Patienten, die mit komplexen Therapieschemata behandelt wurden, mit retrospektiven Kontrollgruppen. Lediglich in den Studien von BLIJLEVENS et al., 2010; KOBBE et al., 2010 und VERHAGEN et al., 2009 beschränkte sich die Überprüfung des Paliferminserfolges auf ein solitäres Konditionierungsschema mit Melphalan, wodurch eine erschwerte Ergebnisinterpretation aufgrund unterschiedlicher Konditionierungsregime vermieden werden konnte. Dies stellt ebenso eine Herausforderung an unsere Studie dar, da wir aufgrund des geringen Patientenkollektivs keine genauere Differenzierung bei den Konditionierungsschemata vornehmen konnten. Zum Vergleich: Die umfangreichsten rein prospektiven Studien schlossen zwischen 99 und 281 Patienten ein (Palifermin-Therapie bei 67 - 220 Patienten) (BLIJLEVENS (n = 281), SPIELBERGER (n = 212), LE (n = 188), HENKE (n = 186), BRIZEL (n = 99)). Unsere Vergleichsgruppe rekrutierte sich aus einer retrospektiven Auswertung eines vorhandenen Patientenkollektivs.

Zusätzlich ist allerdings anzumerken, dass bei den zitierten Studien teilweise deutliche Unterschiede bei der Applikation von Palifermin vorlagen. Die Unterschiede bestanden in der Dosis, der Dauer und der Verteilung der Einzelgaben. Lediglich in sechs von

neun Studien wurde das in der klinischen Routine übliche Spielberger-Schema (3 x 60µg/kgKG Palifermin vor und nach myeloablativer Konditionierung), welches auch wir anwandten, durchgeführt (SPIELBERGER et al., 2004). Z.B. bei der Therapie des Multiplen Myeloms wurde bei RZEPECKI et al. (2007), BLIJLEVENS et al. (2008) und KOBBE et al. (2010) die Palifermindosis reduziert (nur 3 x 60µg/kgKG vor Konditionierung). Bei Studien mit Radiochemotherapie (BRIZEL et al., 2008; LE et al., 2011; HENKE et al., 2011) wurde teilweise eine wöchentliche Einmaldosis von 60-180µg/kg während des gesamten Zyklus bevorzugt. Bei konventioneller Chemotherapie (MEROPOL et al., 2003; ROSEN et al., 2006; VADHAN-RAJ et al., 2010) erfolgte die Palifermingabe (180-240µg/kg) vor jedem Therapiezyklus.

Im Vergleich mit den Ergebnissen der erwähnten vorherigen Studien zeigen die Ergebnisse unserer Studie ein ähnliches Auftreten der Mukositisgrade. Bei der Studie von NASILOWSKA et al. (2007) wird die Inzidenz mit über 90% in der Vergleichsgruppe gegenüber 58% in der Palifermingruppe angegeben ($p = <0,001$). In unserer Studie wurde die Schwere der Mukositisgrade durch die Palifermingabe zwar in einzelnen Kombinationsgruppen gesenkt, jedoch ohne durchgehende Signifikanz in allen Gruppen, wobei die kleine Patientenstichprobe zu berücksichtigen ist.

Das Therapieregime mit der größten Wahrscheinlichkeit für eine schwere Mukositis stellt die Radiochemotherapie dar (SPIELBERGER et al., 2004). Von einer ausgeprägten Mukositis war in der Studie von SPIELBERGER et al. (2004) nahezu das gesamte Kontrollkollektiv betroffen (98%). In der Palifermingruppe wurde hingegen bei 63% der Patienten eine derart ausgeprägte Mukositis beobachtet. Bei weiteren Studien zeigten sich durchaus statistisch signifikant unterschiedliche Ergebnisse: VADHAN-RAJ et al. (2010) von 51% auf 13%, LE et al. (2011) von 69% auf 54%, HENKE et al. (2011) von 67% auf 51%.

Die Inzidenzen einer Mukositis in den Vergleichsgruppen waren in diesem Fall mit unseren Daten aufgrund der Fallzahl nur eingeschränkt vergleichbar, zeigten jedoch bei den nichtbestrahlten Patienten eine ähnliche Tendenz.

In unserer Studie verlief bei Patienten ohne Bestrahlung und mit Palifermin-Therapie die Mukositis weniger schwer als ohne Palifermin. Der Unterschied betrug durchschnittlich 0,5 Grad (Mukositis). Die Unterschiede zwischen der Gruppe der Patienten mit Palifermin und denjenigen ohne ließen sich als signifikant nachweisen ($p = 0,025$) und lassen sich somit gut in den aktuellen Literaturkontext einordnen.

Tab. 11: Studienübersicht modifiziert nach Fink et al. (2011)

Studie					Mukositis Grad 1-4 ¹		Mukositis Grad 2-4 ¹		Mukositis Grad 3-4 ¹		Take ¹
Autor (Pub.)	Haupttherapie	Patienten (+P)	Art	Palifermin (µg/kgKG)	Inzidenz (% , p-Wert)	Dauer (d) (% , p-Wert)	Inzidenz (% , p-Wert)	Dauer (d) (% , p-Wert)r	Inzidenz (% , p-Wert)	Dauer (d) (% , p-Wert)	Dauer (d) (% , p-Wert)
Meropol (2003)	5-FU	81 (54)	p	3x180 prä			67 vs 43 (0,06)				
Spielberger (2004)	TBI+Eto/Cy	212 (106)	p	3x60 prä/post					98 vs 63 (<0,001)	9 vs 6 (<0,001)	
Horsley (2006)	BEAM,Mel	59 (32)	r	3x60 prä/post					48 vs 13 (0,003)		
Rosen (2006)	5-FU	64 (28)	p	3x40 prä			61 vs 29 (0,023)				
Nasilowska (2007)	Bu/Cy,TBI+Cy	106 (53)	r	3x60 prä/post	94 vs 58 (<0,001)	9 vs 5 (<0,001)			43 vs 13 (<0,001)		15,2 vs 15,9 (0,72)
Rzepecki (2007)	Bu/Cy,TBI+Cy	40 (20)	r	3x60 prä/post	100 vs 30	10 vs 4 (<0,001)			50 vs 0 (<0,001)		
Langner (2008)	Bu/Cy,TBI+Cy	30 (30)	r	3x60 prä/post	90 vs 73 (0,09)	12 vs 6 (0,003)	86 vs 60 (0,04)		53 vs 37 (ns)		
Bauer	TBI+Mel	49 (30)	r/p	3x60 prä/post	90 vs 80 (ns) ²		47 vs 33 (ns) ²		16 vs 0 (ns) ²		9,9 vs 12,2 (0,002) ³
Schmidt (2008)	GMALL	10 (10)	r	3x30-60 prä/post						2,9 vs 11 (ns)	
Verhagen (2009)	Mel	10 (5)	p	3x60 prä/post					20 vs 80 (ns)		

¹ Kontrolle vs Palifermin
² Erfassung zur Woche 1
³ autologe Gruppe

Studie					Mukositis Grad 1-4 ⁴		Mukositis Grad 2-4 ⁴		Mukositis Grad 3-4 ⁴		Take ⁴
Autor (Pub.)	Therapie	Patienten (+P)	Art	Palifermin (µg/kgKG)	Inzidenz (% , p-Wert)	Dauer (d) (% , p-Wert)	Inzidenz (% , p-Wert)	Dauer (d) (% , p-Wert)	Inzidenz (% , p-Wert)	Dauer (d) (% , p-Wert)	Dauer (d) (% , p-Wert)
Blijlevens (2010)	Mel	281 (109)	p	3x60 prä 3x60 prä/post					38 (prä/post) vs 24 (prä)		
Kobbe (2010)	Mel	109 (67)	r	3x60 prä							10 vs 11 ⁴
Vadhan (2010)	Doxo/Ifo	48 (32)	p	1x180 prä			88 vs 44 (<0,001)	7,5 vs 4,5 (ns)	51 vs 13 (0,002)	6 vs 3 (ns)	
Fink (2011)	BEAM	54 (22)	p	3x60 prä/post	91 vs 73 (ns)	7 vs 4 (0,017)	63 vs 36 (ns)	6 vs 0 (0,032)	34 vs 18 (ns)	0 vs 0 (ns)	10 vs 11 (0,2458)
Brizel (2008) ⁵	RT+Cis/5-FU	99 (67)	p	1x60 prä + 1x60/Wo				8,5 vs 6,5 (ns)		2 vs 3 (ns)	
Henke (2011) ⁵	RT+Cis	186 (92)	p	3x120 prä + 1x120/Wo					67 vs 51 (0,027)	22 vs 4,5 (ns)	
Le (2011) ⁵	RT+Cis	188 (94)	p	3x120 prä + 1x120/Wo					69 vs 54 (0,041)	26 vs 5 (ns)	Tendenz gegen P

Abkürzungen: P=Palifermin, ns=nicht signifikant, r=retrospektiv, p=prospektiv, Wo=Wochen, vs=versus, prä/post=vor/nach myeloablativer Konditionierung, d=Tage, RT=lok. Radiotherapie

⁴ (mit/ohne P jeweils mit G-CSF)

⁵ Kopf-Hals-Tumore

Einfluss der Ganzkörperbestrahlung (TBI)

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass ausschließlich Patienten ohne TBI deutlich von einer Palifermin-Therapie profitieren. Dies gilt bemerkenswerterweise unabhängig von der Art der HSZT (autolog/allogen). Die Unterschiede sind ab Woche 1 deutlich und lassen sich auch mit Signifikanzen belegen ($p = 0,025$).

Wie bereits erwähnt ließ sich ein positiver protektiver Effekt von Palifermin bei Patienten mit TBI in unserer Studie nicht sicher nachweisen. Deskriptiv lässt sich ein positiver Einfluss einer Palifermin-Therapie vermuten. Anhand unserer Daten konnten wir dies allerdings nicht signifikant belegen. Es ist nahe liegend, dass die zellzerstörenden Einflüsse einer Bestrahlung einen dermaßen gravierenden Einfluss auf die Mukosa haben, dass dieser Effekt auch durch den speziellen Keratinozytenwachstumsfaktor Palifermin nicht kompensiert werden kann.

Eine Vielzahl von Studien, u.a. der bereits erwähnten Studien, bei Patienten mit Radiochemotherapie von BRIZEL et al. (2008), LE et al. (2011) und HENKE et al. (2011) sowie von NASILOWSKA-ADAMSKA et al. (2007), LANGNER et al. (2008), RZEPECKI et al. (2007) und HORSLEY et al. (2006) mit komplexen Therapieschemata zeigen im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen, dass die Palifermin-Therapie einen deutlich protektiven Effekt bezüglich der Entwicklung einer Mukositis aufweist.

Aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns und der unterschiedlich eingesetzten Therapieregime sind diese Arbeiten allerdings mit der unsrigen nur sehr eingeschränkt vergleichbar. Selbstkritisch an der vorliegenden Arbeit ist natürlich anzumerken, dass letztlich wie bereits erwähnt eine recht große Heterogenität im behandelten Patientenkollektiv bestand und nur eine relativ kleine Fallzahl betrachtet werden konnte.

Wertigkeit des Markers Citrullin

Citrullin ist ein Biomarker, der zur Beurteilung der intestinalen Mukositis eingesetzt werden kann. Das Citrullin-Plasma-Level ist proportional zu der Masse der Dünndarm-Enterozyten (LÜTGENS et al., 2005). Aktuelle Studien prüfen die Tauglichkeit für den alltäglichen klinischen Einsatz als laborchemischer Marker (CRENN et al., 2009; HERBERS et al., 2010). CRENN et al. untersuchten prospektiv eine Gruppe von 115 HIV-Patienten, die die Symptomatik einer intestinalen Mukositis aufgrund u.a. einer HIV-Enteropathie (Protease-Inhibitor assoziierte toxische chronische Diarrhö) boten. Sie postulierten, dass der Citrullin-Spiegel ein signifikanter, verlässlicher Biomarker für die Enterozytenfunktion ist, jedoch keine genauen Rückschlüsse auf die Ätiologie der Erkrankung zulässt.

HERBERS et al. untersuchten eine Kohorte von 94 Patienten, wovon 51 Patienten eine allogene und 43 Patienten eine autologe HSZT erhielten. Es wurden verschiedene myeloablative Konditionierungsregime, teilweise inklusive TBI, eingesetzt. Die publizierten Daten sagten aus, dass die Citrullin-basierte Einteilung der Schwere der Mukositis objektiv, reproduzierbar, spezifisch und sensitiv sei und somit als erste Wahl zum Monitoring einer intestinalen Mukositis herangezogen werden könnte. Nach HERBERS et al. ließe sich sogar ohne interindividuelle Differenzen ein Unterschied zwischen den einzelnen myeloablativen Therapieregimen nachweisen. Allerdings hat sich die Citrullin-Bestimmung bisher in der klinischen Routine noch nicht durchgesetzt

Erwartungsgemäß sinkt in der vorliegenden Studie der Citrullin-Wert entsprechend der Ausprägung der Klinik einer Mukositis ab. Ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Laborparameters Citrullin und dem oralen Mukositisgrad konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Es gibt jedoch in unserer statistischen Analyse starke Streuungsbereiche, so dass nicht eindeutig von der absoluten Höhe des Citrullin-Wertes auf den Schweregrad einer vorliegenden Mukositis geschlossen werden kann. Dies gilt gleichermaßen für alle untersuchten Kombinationsgruppen. Bei den Patienten mit TBI scheint die Palifermin-Therapie sogar zu einem noch stärkeren Abfall der Citrullin-Werte zu führen. Es ergaben sich aber in keinem Fall eindeutig signifikante Ergebnisse. Am ehesten wird sich dieser Befund mit der Fallzahl und der Heterogenität des Patientenkollektivs erklären lassen.

Ob sich der Laborparameter Citrullin zur Prüfung der Wirkung einer Palifermintherapie eignet, kann nicht abschließend beantwortet werden, da die Streuung der Werte der vorliegenden Arbeit sehr hoch waren. Dies ist der Heterogenität der Stichprobe sicherlich mit anzulasten. Somit konnten wir postulieren, dass der Laborparameter Citrullin wegen der großen Streuung der Werte sich nur bedingt zur Überprüfung der Wirkung einer Palifermin-Therapie eignet. Er ist allerdings ein guter Marker für das Vorliegen einer Zerstörung der intestinalen Mukosa und korreliert mit dem Grad der oralen Mukositis. Damit bietet er sich zumindest als guter Parameter der laborchemischen Verlaufskontrolle an, wobei man sich nicht an absoluten Werten orientieren kann. Diese Aussage steht im Einklang mit einem Literatur-Review von TOOLEY et al. (2009), welcher bestätigt, dass Citrullin ein guter Biomarker für eine Zerstörung intestinaler Mukosa ist, aber nur eingeschränkt mit dem Grad der Mukositis korreliert.

Wertigkeit des Markers C-reaktives Protein – CRP

In der vorliegenden Studie korreliert der CRP-Wert mit dem Schweregrad der Mukositis, d.h. bei höheren Schweregraden der Mukositis haben wir einen eindeutig stärkeren Anstieg des CRP-Wertes. Hier ist der Zusammenhang der Höhe des Laborparameters CRP zum Mukositisgrad offensichtlich. Jedoch gibt es auch bei der Höhe des CRP-Wertes starke Überlappungsbereiche, so dass man erwartungsgemäß nicht eindeutig von dessen Höhe auf den Schweregrad einer vorliegenden Mukositis schließen kann, zumal der CRP-Wert in erster Linie einen Entzündungswert darstellt. Allerdings korreliert nach der Spearman-Korrelation der CRP-Wert eher mit dem Mukositisgrad ($Rho = 0,46$) als der Citrullin-Wert ($Rho = -0,34$).

Eine protektive Wirkung der Palifermin-Therapie bei TBI ist allerdings nicht eindeutig erkennbar. Eher ist eine Schutzwirkung bei Patienten ohne TBI sichtbar. Zusätzlich scheint so der Faktor TBI den CRP-Wert stärker zu beeinflussen, als die Art der HSZT.

Es kann postuliert werden, dass der Anstieg des CRP-Wertes als labordiagnostischer Parameter mit dem Schweregrad einer Mukositis assoziiert ist. Diese Erkenntnis ist von hoher klinischer Relevanz, da insbesondere hier ebenfalls indirekt auf eine intestinale Mukositis geschlossen werden kann. Diese Korrelation wurde bisher nur in wenigen Studien untersucht. Eine Beeinflussung des CRP-Wertes durch Palifermin ist jedoch nur in der Patientengruppe ohne TBI möglich. ELTING et al. (2007) konnten in einer Studie mit 204 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren unter Radiotherapie zeigen, dass nahezu jeder Patient eine mehr oder minder ausgeprägte orale Mukositis entwickelt mit mehr oder weniger ausgeprägtem CRP-Anstieg. Dieses Ergebnis unserer Studie korreliert hierbei begrenzt mit anderen Studien (BEAVEN et al. (2006, 2007) (u.a. EMMANOUILIDES, 2005; BLAZAR et al., 2006; GROSSE-THIE et al., 2006; LANGNER et al., 2006; BLIJLEVENS et al., 2007; FLIEDNER et al., 2007; MCDONNELL und LENZ, 2007), welche einen deutlich positiveren Einfluss des Palifermins bei bestrahlten Patienten zeigten. Bei einer Radiotherapie kommt es am ehesten zu einer zusätzlichen physikalischen Gewebszerstörung, was zu einem CRP-Anstieg führen könnte.

Die bisher beschriebenen Ergebnisse der Vorstudien stehen daher nicht zwingend im Kontrast zu unseren Ergebnissen. Somit ist es notwendig aufgrund des begrenzten Patientenkollektivs unserer Studie ($n = 49$) erneute Überprüfungen der Ergebnisse an einem größeren Kollektiv durchzuführen.

Antiinfektivverbrauch

Der Antiinfektivverbrauch ist in der Palifermin-Gruppe tendenziell niedriger als in der Vergleichsgruppe ohne Palifermin-Therapie, jedoch ohne signifikante Unterschiede. Dies lässt sich zunächst nur beschreiben. Der einzige signifikante Einfluss auf den Antiinfektivverbrauch entsteht durch den Faktor Radiotherapie. Nach TBI erhöht sich die Anzahl der Tage mit Antiinfektivbedarf bis zur Woche 3 im Durchschnitt um 6,7 Tage. Betrachtet man zusätzlich den Faktor Palifermin-Therapie, so ist das beobachtete Signifikanzniveau $p = 0,1$ nicht signifikant. Man kann aber anhand der vorliegenden Daten erkennen, dass die Palifermin-Therapie einen positiven Einfluss hat, denn sie senkt die Anzahl der Tage mit Antiinfektivbedarf bei Betrachtung bis zur Woche 3 um durchschnittlich 2,5 Tage ($p = 0,1$). Somit können wir die Aussage der Studie von NASILOWSKA-ADAMSKA et al. (2007) soweit bestätigen. NASILOWSKA-ADAMSKA et al. (2007) untersuchten in ihrer Studie insgesamt 106 Patienten mit hämatologischer Erkrankung, die einer HSZT bedurften. Jeweils genau die Hälfte der Patienten war mit Palifermin behandelt und jeweils 29:24 Patienten autolog:allogen transplantiert worden. Die Konditionierungsregime beinhalteten teilweise eine Strahlentherapie. Bezüglich der pharmakoökonomischen Aufwendungen konnte ebenfalls eine Tendenz bei geringerem Verbrauch an Begleitmedikation sowie Hospitalsationsdauer beobachtet werden, aber nicht signifikant belegt werden (z.B. TPN: -1,7 Tage ($p = 0,62$); Hospitalisation: -3,7 Tage ($p = 0,1$)).

In der vorliegenden Arbeit konnte somit gezeigt werden, dass Antiinfektiva durch die zusätzliche Gabe von Palifermin eingespart werden konnten. Inwieweit sich die Krankenhausliegezeit damit verkürzt hat, konnte aufgrund der kleinen Stichprobe und anderer „Confounding factors“ nicht evaluiert werden. Insgesamt werden aber die Ergebnisse der Studien von NASILOWSKA et al. (2007) und ELTING et al. (2007) durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigt. ELTING et al. konnten in einer doppelblinden, randomisierten Studie bei autolog transplantierten Patienten mit Hochdosis-Chemotherapie und TBI zeigen, dass die durchschnittlichen Einsparungen \$3.595 pro Patient (95% Konfidenzintervall: \$2.090-\$5.103) betragen. Dies konnte allerdings nicht mit Signifikanzen untermauert werden. In einer Vorstudie mit 204 Patienten mit Radiotherapie von ELTING et al. (2007) wurden die Mehrkosten durch eine Mukositis auf ca. \$6.000 geschätzt.

Es ist daher offensichtlich, dass dieser Effekt wegen der sehr hohen Kosten einer Palifermin-Therapie höchstens marginal sein kann. FINK et al. (2011) sehen in ihrer Studie ebenfalls einen höchstens marginalen bis fehlenden pharmakoökonomischen Vorteil

einer Palifermin-Therapie bei autologer HSZT. FINK et al. (2011) hatten über einen Zeitraum von vier Jahren 74 Patienten untersucht, von denen 54 Patienten in die statistische Analyse mit einbezogen werden konnten. Die Patienten hatten alle eine BEAM-Therapie und eine autologe HSZT mit und ohne Palifermin-Therapie erhalten.

Leukopeniedauer (Take)

Bei den allogenen transplantierten Patienten ist die Streuung der Werte deutlich größer, da u.a. die Fallzahl geringer ist. Betrachtet man hingegen nur die autologe Gruppe, so ist der Unterschied hochsignifikant. Die Konfidenzintervalle sind viel länger. Eine positive (senkende) Wirkung auf die Leukopeniedauer (Take) konnte anhand der Untersuchung für Palifermin nicht nachgewiesen werden. Diese Aussage hebt sogar einen negativen Einfluss von Palifermin auf das Anwachsen des HSZ-Transplantates mit einer Verlängerung der Leukopeniedauer um 2,3 Tage ($p = 0,002$) hervor.

Nach unserer Studie gibt es offenbar gegensätzliche Effekte auf das Wachstum der Mukosa bzw. der Leukozyten und somit auf das Anwachsen des HSZ-Transplantates. Eine theoretische Erklärung für das beobachtete Phänomen ist bisher nicht bekannt.

Ähnlich überrascht von einem vergleichbaren Ergebnis waren FINK et al. (2011) in ihrer Studie, dass es vor allem bei Patienten mit geringergradiger Mukositis zu einer etwas längeren Leukopeniedauer nach autologer HSZT kam als bei den Patienten, welche von einer schweren Mukositis betroffen waren. Ebenso konnte zur Kausalität keine Aussage gemacht werden.

Die Studie von NASIŁOWSKA-ADAMSKA et al. (2007) zeigt zumindest bei den autolog transplantierten Patienten eine geringfügig längere Leukopeniedauer von 0,7 Tagen ($p = 0,72$). Bei den allogenen transplantierten Patienten vorschob sich die Leukopeniedauer zugunsten der Palifermingruppe um 0,9 Tage ($p = 0,62$). Diese Ergebnisse konnten allerdings nicht signifikant dargestellt werden.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird unter den Bedingungen der klinischen Routine der Effekt des rekombinanten Keratinozytenwachstumsfaktors Palifermin auf Prophylaxe und Ausprägungsgrad der oralen und intestinalen Mukositis nach einer Hochdosis-Chemotherapie und Radiatio überprüft. Die HSZT erfolgte autolog oder allogene.

Die Wirksamkeit von Palifermin auf das Auftreten und die Schwere der Mukositis nach einer HSZT hängt in erster Linie davon ab, ob zusätzlich zur autologen oder allogenen HSZ-Transplantation eine TBI durchgeführt wird.

Die Ausprägung der Mukositis ließ sich bei diesem Patientengut ohne TBI durch Palifermin positiv beeinflussen. Die positive Beeinflussbarkeit gilt jedoch nur für die Gruppe der Patienten ohne TBI. Der Grad der Mukositis in der Gruppe der bestrahlten Patienten bleibt in dieser Untersuchung durch eine Palifermin-Therapie unbeeinflusst.

Der Citrullin-Wert sinkt in unserer Untersuchung mit dem Schweregrad der Mukositis ab. Er ist damit ein guter Parameter, um den Verlauf der Erkrankung zu dokumentieren. Da es aber starke Überlappungsbereiche bei diesem Laborparameter gibt, lässt sich nicht eindeutig vom Wertebereich des Citrullins auf den Ausprägungsgrad einer Mukositis schließen. Der Citrullin-Wert ist jedoch ein guter Indikator für das Vorliegen einer Zerstörung von intestinalem Mukosagewebe.

Der Laborwert des Akutphase-Proteins CRP korreliert mit der Schwere einer Mukositis. Je ausgeprägter die Mukositis, desto höher der CRP-Anstieg. Auch bei diesem Laborparameter gibt es starke Überlappungsbereiche, so dass nicht eindeutig vom aktuellen CRP-Wert auf den Ausprägungsgrad der Mukositis geschlossen werden kann. Die Therapie mit Palifermin hat einen offensichtlichen Einfluss auf den Verlauf der Höhe des CRP-Wertes. Dies gilt jedoch nur für die Gruppe der Patienten ohne Radiotherapie. In der Gruppe der bestrahlten überwiegend allogene transplantierten Patienten lässt sich kein signifikanter Unterschied nachweisen.

In der Gruppe der autolog transplantierten Patienten verlängerte die Palifermin-Therapie die Dauer der Leukopenie (Take). Palifermin hat damit einen Einfluss auf das Anwachsen des autologen HSZ-Transplantates. Dieses Ergebnis fordert unbedingt dazu auf, die Effekte der Palifermin-Therapie prospektiv randomisiert zu überprüfen und kritisch zu hinterfragen.

7 Literaturverzeichnis

- Abdelaal** AS, Barker DS, Fergusson MM (1989) Treatment for irradiation-induced mucositis. *Lancet* 1:97.
- Adamietz** IA, Rahn R, Bättcher HD, Schäfer V, Reimer K, Fleischer W (1998) Prophylaxis with polyvidone-iodine against induction of oral mucositis by radiotherapy. *Supp Care in Cancer* 6(4):373-377.
- Ahmed** T, Engelking C, Szalyga J, Helson L, Coombe N, Cook P, Corbi D, Puccio C, Chun H, Mittelman A (1993) Propantheline prevention of mucositis from etoposide. *Bone Marrow Transplant* 12(2):131-132.
- Antonadou** D, Throuvalas N, Petridis A, Bolanos N, Sagriotis A, Synodinou M (2003) Effect of aminofosfotone on toxicities associated with radiochemotherapy in patients with locally advanced non-small lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57(2):402-408.
- Attal** M, Huguet F, Rubie H, Charlet JP, Schlaifer D, Huynh A, Laurent G, Pris J (1993) Prevention of regimen-related toxicities after bone marrow transplantation by pentoxifylline: a prospective, randomized trial. *Blood* 82(3):732-736.
- Avritscher** EB, Cooksley CD, Elting LS (2004) Scope and epidemiology of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Semin Oncol Nurs* 20(1):3-10.
- Awada** A, Genot MT, Klastersky J, Kostler WJ, Hejna M, Zielinski CC, Palmieri C, Vigushin D, Spielberger R, Stiff P, Bensinger W (2005) Palifermin and chemotherapy-induced oral mucositis. *N Eng J Med* 352:1264-1265.
- Bairati** I, Meyer F, Gelinias M, Fortin A, Nabid A, Brochet F, Mercier JP, Tetu B, Harel F, Abdous B, Vigneault E, Vass S, Del Vecchio P, Roy J (2005) Randomized trial of antioxidant vitamins to prevent acute adverse effects of radiation therapy in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 23(24):5805-5813.
- Barasch** A, Peterson DE, Tanzer JM (1995) Helium-Neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 76(12):2550-2556.
- Baydar** M, Dikilitas M, Sevinc A, Aydogdu I (2005) Prevention of oral mucositis due to 5-fluorouracil treatment with oral cryotherapy. *J Nat Med Assoc* 97(8):1161-1164.
- Beaven** AW, Shea TC (2006) Palifermin: A keratinocyte growth factor that reduces oral mucositis after stem cell transplant for haematological malignancies. *Expert Opin Pharmacother* 7:2287-2299.
- Beaven** AW, Shea TC (2007) Recombinant human growth factor Palifermin reduces oral mucositis and improves patient outcomes after stem cell transplant. *Drugs Today* 43(7):461-473.
- Bellm** LA, Epstein JB, Rose-Ped A, Martin P, Fuchs HJ (2000) Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 8(1):33-39.
- Berger** A, Henderson M, Nadoolman W, Duffy V, Cooper D, Saberski L, Bartoshuk L (1995) Oral capsaicin provides temporary relief for oral mucositis pain secondary to chemotherapy/radiation therapy. *J Pain Symptom Manage* 10(3):243-248.
- Bianco** JA, Applebaum FR, Nemuaitis J, Almgren J, Andrews F, Kettner P, Shields A, Singer JW (1991) Phase I-II trial of pentoxifylline for the prevention of transplant-related toxicities following bone marrow transplantation. *Blood* 78(5):1205-1211.
- Biswal** BM, Zakaria A, Ahmad NM (2003) Topical application of honey in the management of radiation mucositis. A Preliminary study. *Supp Care in Cancer* 11(4):242-248.

- Blazar** BR, Weisdorf DJ, Defor T, Goldman A, Braun T, Silver S, Ferrara JL (2006) Phase I/II randomized, placebo-controlled trial of palifermin to prevent graft-versus-host disease (GVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Blood* 108(9):3216-3222.
- Blijlevens** NM, Lutgens LC, Schattenberg AV (2004) Citrulline: a potential simple quantitative marker for intestinal epithelial damage following myeloablative therapy. *Bone Marrow Transplant* 34(3):193-196.
- Blijlevens** NM, Sonis S (2007) Palifermin (recombinant keratinocyte growth factor-1): a pleiotropic growth factor with multiple biological activities in preventing chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis. *Ann Oncol* 18(5):817-826.
- Blijlevens** NM, Chateau ME de, Krivan G, Rabitsch W, Szomor A, Pytlik R, Lissmats A, Johnsen HE, Ruutu T, Einsele H, Niederwieser DW (2010) Randomized Controlled Trial of Two Different Dosing Regimens of Palifermin to Prevent Mucositis In Multiple Myeloma Patients Receiving One-Day Administration of High-Dose Melphalan. ASH Annual Meeting Abstracts 116(21):904.
- Bonadonna** G, Moliterni A, Zambetti M, Daidone MG, Pilotti S, Gianni L, Valagussa P (2002) 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *Br Med J* 330(7485):217.
- Borbasi** S, Cameron K, Quested B, Olver I, To B, Evans D (2002) More than a sore mouth: patients' experience of oral mucositis. *Oncol Nurs Forum* 29(7):1051-1057.
- Brennan** MT, von Bültzingslöwen I, Schubert MM, Keefe D (2006) Alimentary mucositis: putting the guidelines into practice. *Supp Care Cancer* 14(6):573-579.
- Brizel** DM, Wasserman TH, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A, Eschwege F, Zhang J, Russell L, Oster W, Sauer R (2000) Phase III randomized trial of aminofostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 18(19):3339-3345.
- Brizel** DM, Murphy BA, Rosenthal DI, Pandya KJ, Gluck S, Brizel HE, Meredith RF, Berger D, Chen MG, Mendenhall W (2008) Phase II study of palifermin and concurrent chemoradiation in head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 26(15):2489-2496.
- Bültzingslöwen** I, Brennan MT, Spijkervet FK, Logan R, Stringer A, Raber-Durlacher JE, Keefe D (2006) Growth factors and cytokines in the prevention and treatment of oral and gastrointestinal mucositis. *Supp Care Cancer* 14(6):519-527.
- Büntzel** J (1999) Experiences with sodium selenite in treatment of acute and late adverse effects of radiochemotherapy of head and neck carcinomas. Cytoprotection Working Group in AK Supportive Measures in Oncology within the scope of MASCC and DKG. *Med Klin (Munich)* 94(3):49-53.
- Büntzel** J, Weinaug R, Glatzel M, Fröhlich D, Micke O, Schüller P, Küttner K (2002) Sodium selenite in the treatment of interstitial post-irradiation edema of the head and neck area. *Trace Elem Electrolytes* 19:33-37.
- Carter** DL, Hebert ME, Smink K, Leopold KA, Clough RL, Brizel DM (1999) Double-blind randomized trial of sucralfate vs placebo during radical radiotherapy for head and neck cancers. *Head and Neck* 21(8):760-766.
- Cavagna** LM, Bonifacio G, Angelucci E (2006) Palifermin in patients with hematologic malignancies undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): The Italian Early Access Program (EAP). *Blood* 108(400b):abstract 5236.
- Cawley** MM, Benson LM (2005) Current trends in managing oral mucositis. *Clin J Oncol Nurs* 9(5):584-592.

- Cengiz M, Ozyar E, Ozturk D, Akyol F, Atahan L, Hayran M (1999)** Sucralfate in the prevention of radiation induced oral mucositis. *J of Clin Gastroenterology* 28(1):40-43.
- Clark PI, Slevin ML (1985)** Allopurinol mouthwashes and 5-fluorouracil induced oral toxicity. *Eur J Surg Oncol* 11(3):267-268.
- Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB (2000)** Prevention of oral mucositis or oral candidiasis for patients with cancer receiving chemotherapy (excluding head and neck cancer). *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000978.
- Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB (2004)** Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD001972.
- Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB (2004)** Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD001972.
- Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB (2007)** Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001973.
- Coda BA, O'Sullivan B, Donaldson G, Bohl S, Chapman CR, Shen DD (1997)** Comparative efficacy of patient-controlled administration of morphine, hydromorphone, or sufentanil for the treatment of oral mucositis pain following bone marrow transplantation. *Pain* 72(3):333-346.
- Cox JD, Pajak TF, Marcial VA, Coia L, Mohiuddin M, Fu KK, Selim HM, Byhardt RW, Rubin P, Ortiz HG, Martin L (1992)** Interruptions adversely affect local control and survival with hyperfractionated radiation therapy of carcinomas of the respiratory/digestive tracts. New evidence for accelerated proliferation from RTOG Protocol 83-13. *Cancer* 69(11):2744-2748.
- Crenn P, De Truchis P, Neveux N, Galpérine T, Cynober L, Melchior JC (2009)** Plasma citrulline is a biomarker of enterocyte mass and an indicator of parenteral nutrition in HIV-infected patients. *Am J Clin Nutr* 90(3):587-594.
- Dale PS, Tamhankar CP, George D, Daftary GV (2001)** Co-medication with hydrolytic enzymes in radiation therapy of uterine cervix: evidence of the reduction of acute side effects. *Cancer Chemother Pharmacol* 47:29-34.
- Danilenko DM (1999)** Preclinical and early clinical development of keratinocyte growth factor, an epithelial-specific tissue growth factor. *Toxicol Pathol* 27(1):64-71.
- Demarosi F, Bez C, Carrassi A (2002)** Prevention and treatment of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis. *Minerva Stomatol* 51(5):173-186.
- Dodd MJ, Miaskowski C, Greenspan D, Macphail L, Shih AS, Shiba G, Facione N, Paul SM: Radiation-induced mucositis (2003)** randomized clinical trial of micronized sucralfate versus salt soda mouthwashes. *Cancer Invest* 21(1):21-33.
- Dörr W, Schlichting S, Bray MA, Flockhart IR, Hopewell JW (2005)** Effects of dexpanthenol with or without Aloe vera extract on radiation-induced oral mucositis: preclinical studies. *Int J Radiat Biol* 81(3):243-250.
- Dörr W, Bässler S, Reichel S, Spekl K (2005)** Reduction of radiochemotherapy-induced early oral mucositis by recombinant human keratinocyte growth factor (Palifermin): experimental studies in mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62(3):881-887.
- Dörr W, Heider K, Spekl K (2005)** Reduction of oral mucositis by palifermin (rHuKGF): Dose-effect of rHuKGF. *Int J Radiat Biol* 81(8):557-565.

- Dörr W, Groetz KA, Hartmann JT, Riesenbeck D (2007)** Orale Mukositis – Experimentelle und klinische Ansätze zur Prävention und Behandlung. *Onkologe* 13:150-157.
- Eilers J (2004)** Nursing interventions and supportive care for the prevention and treatment of oral mucositis associated with cancer treatment. *Oncol Nurs Forum* 31(4):13-23.
- Eilers J, Epstein JB (2004)** Assessment and measurement of oral mucositis. *Semin Oncol Nurs* 20(1):22-29.
- El-Sayed S, Nabid A, Shelley W, Hay J, Balogh J, Gelinias M, MacKenzie R, Read N, Berthelet E, Lau H, Epstein J, Delvecchio P, Ganguly PK, Wong F, Burns P, Tu D, Pater J (2002)** Prophylaxis of radiation-associated mucositis in conventionally treated patients with head and neck cancer: double-blind, phase III, randomized, controlled trial evaluating the clinical efficacy of an antimicrobial lozenge using a validated scoring system. *J Clin Oncol* 20(19):3956-3963.
- Elting LS, Shih YC, Stiff PJ, Bensinger W, Cantor SB, Cooksley C, Spielberger R, Emmanouilides C (2007)** Economic impact of palifermin on the costs of hospitalization for autologous hematopoietic stem-cell transplant: analysis of phase III trial results. *Biol Blood Marrow Transplant* 13(7):806-813.
- Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS (2007)** Risk, outcomes, and cost of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68(4):1110-1120.
- Emmanouilides C (2005)** Palifermin (Kepivance™) in the treatment of mucositis. *Haematol Reports* 1(8):41-45.
- Epstein JB, Gorsky M, Guglietta A, Le N, Sonis ST (2000)** The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy. *Cancer* 89(11):2258-2265.
- Epstein JB, Klasser GD (2006)** Emerging approaches for prophylaxis and management of oropharyngeal mucositis in cancer therapy. *Expert Opin Emerg Drugs* 11(2):353-373.
- Epstein JB, Schubert MM (2003)** Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management. *Oncology (Williston Park)* 17(12):1767-1779.
- Epstein JB, Schubert MM (2004)** Managing pain in mucositis. *Semin Oncol Nurs* 20(1):30-37.
- Epstein JB, Silverman S Jr., Paggiarino DA, Crockett S, Schubert MM, Senzer NN, Lockhart PB, Gallagher MJ, Peterson DE, Leveque FG (2001)** Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer* 92(4):875-885.
- Epstein JB, Wong FL (1994)** The efficacy of sucralfate suspension in the prevention of oral mucositis due to radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28(3):693-698.
- Ertekin MV, Koc M, Karslioğlu I, Sezen O (2004)** Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58(1):167-174.
- Ertekin MV, Koc M, Karslioğlu I, Sezen O, Taysi S, Bakan N (2004)** The effects of oral zinc sulphate during radiotherapy on anti-oxidant enzymes activities in patients with head and neck cancer: a prospective, randomised, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract* 58(7):662-668.

- Etiz D, Erkal HS, Serin M, Küçük B, Heparı A, Elhan AH, Tulunay O, Cakmak A (2000)** Clinical and histopathological evaluation of sucralfate in prevention of oral mucositis induced by radiation therapy in patients with head and neck malignancies. *Oral Oncology* 36(1):116-120.
- Farrell CL, Rex KL, Kaufman SA, DiPalma CR, Chen JN, Scully S, Lacey DL (1999)** Effects of keratinocyte growth factor in the squamous epithelium of the upper aerodigestive tract of normal and irradiated mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75(5):609-620.
- Farrell CL, Rex KL, Chen JN, Bready JV, DiPalma CR, Kaufman SA, Rattan A, Scully S, Lacey DL (2002)** The effects of keratinocyte growth factor in preclinical models of mucositis. *Cell Prolif* 35(1):78-85.
- Fauré M, Lissi EA, Viedla LA (1990)** Antioxidant capacity of allopurinol in biological systems. *Biochim Int* 21(2):357-366.
- Feber T (1995)** Mouth care for patients receiving oral radiation. *Prof Nurs* 10(10):666-670.
- Ferreira PR, Fleck JF, Diehl A, Barletta D, Braga-Filho A, Barletta A, Ilha L (2004)** Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized trial. *Head Neck* 26(4):313-321.
- Ferretti GA, Raybould TP, Brown AT, Macdonald JS, Greenwood M, Maruyama Y, Geil J, Lillich TT, Ash RC (1990)** Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 69(3):331-338.
- Feyer P (2005)** Schleimhautprotektion in der Strahlentherapie. *Journal Onkologie (online)* 4 (Aufruf 2007)
- Feyer P, Bruns F, Fraunholz I, Heide J, Riesenbeck D, Steingraber M, Zimmermann F, Dörr W, Grötz K, Höller U, Schneider O, Wenz F (2006)** Leitlinien in der Radioonkologie. Supportive Maßnahmen. Version 2006 (Aufruf 2012)
- Filicko J, Lazarus HM, Flomenberg N (2003)** Mucosal injury in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: new approaches to prophylaxis and treatment. *Bone Marrow Transplant* 31(1):1-10.
- Fliedner M, Baguet B, Blankart J, Davies M, Henriques E, Leather A, Mazur E, Mihály K, Peeters L, Radványiné A, Sedlackova B (2007)** Palifermin for patients with haematological malignancies: Shifting nursing practice from symptom relief to prevention of oral mucositis. *Eur J Oncol Nurs* 19-26.
- Fink G (2011)** Einsatz von Palifermin zur Verminderung der Dauer, Häufigkeit und des Schweregrades von oraler Mukositis nach Hochdosistherapie BEAM und autologer peripherer Blutstammzelltransplantation bei Patienten mit malignen Lymphomen. Hochschulschrift Freiburg i. Br., Diss., 2011. URN: urn:nbn:de:bsz:25-opus-83545. URL: <http://www.freidok.uni-freiburg.de/volltexte/8354/>
- Foote RL, Loprinzi CL, Frank AR, O'Fallon JR, Gulavita S, Tewfik HH, Ryan MA, Earle JM, Novotny P (1994)** Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. *J Clin Oncol* 12(12):2630-2633.
- Fowler JF, Lindstrom MJ (1992)** Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23(2):457-467.
- Garfunkel AA (2004)** Oral Mucositis – The Search for a Solution. *N Eng J Med* 351(25):2649-2651.
- Genot MT, Klastersky J (2005)** Low-level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Curr Opin Oncol* 17(3):236-240.

- Gibson** RJ, Keefe DM, Clarke JM, Regester GO, Thompson FM, Goland GJ (2002) The effect of keratinocyte growth factor on tumour growth and small intestinal mucositis after chemotherapy in the rat with breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 50:53-58.
- Graziutti** ML, Dong L, Miceli MH, Krishna SG, Kiwan E, Syed N, Fassas A, van Rhee F, Klaus H, Barlogie B, Anaissie EJ (2006) Oral mucositis in myeloma patients undergoing melphalan-based autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors and severity predictive model. *Bone Marrow Transplant* 38(7):501-506.
- Grosse-Thie** C, Jost K, Hilgendorf I, Wolff D, Leithauser M, Postel T, Andree H, Casper J, Freund M, Junghanss C (2006) Palifermin: an effective prophylaxis of mucositis not only in autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Onkologie* 29(3):abstract P889.
- Grothe** W, Bauer M, Rupprecht A, Christopeit M, Muetherig A, Weber T, Theurich S, Becker M, Behre G (2007) Keratinocyte-Growth-Factor-Prophylaxis: Positive Effect on Intestinal Mucositis Following Autologous and Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Haematological Malignancies: A Sequential Cohort Study. Session Type: Publication Only. 49th ASH Annual Meeting. Atlanta 2007. *Blood* abstract 4953
- Grothe** W, Bauer M, Rupprecht A, Christopeit M, Muetherig A, Weber T, Theurich S, Becker M, Behre G (2007) Palifermin reduces the use of intravenous antibiotic treatment as a consequence of intestinal mucositis in patient with haematological malignancies requiring haematopoietic stem cell transplantation. A sequential cohort study. Gemeinsame Jahrestagung der DGHO, ÖGHO, SGH und SGMÖ. Basel 2007. *Onkologie* 30(3):167 (P634).
- Grothe** W, Bauer M, Rupprecht A, Christopeit M, Muetherig A, Weber T, Theurich S, Becker M, Behre G (2007) Keratinocyte growth factor reduces mucosal damage and consecutively the need for intravenous antibiotic treatment following autologous and allogeneic haematopoietic stemcell transplantation. Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Lyon 2007. *BMT* 39(1):208 (P825).
- Grötz** KA, Wüstenberg P, Kohnen R, Al-Nawas B, Henneicke-von Zepelin HH, Bockisch A, Kutzner J, Naser-Hijazi B, Belz GG, Wagner W (2001) Prophylaxis of radiogenic sialadenitis and mucositis by coumarin/troloxerutin in patients with head and neck cancer – a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 39(1):34-39.
- Gujral** MS, Patnaik PM, Kaul R, Parikh HK, Conradt C, Tamhankar CP (2001) Efficacy of hydrolytic enzymes in preventing radiation therapy-induced side effects in patients with head and neck cancers. *Cancer Chemother Pharmacol* 47(1):23-28.
- Harousseau** JL, Pico J, Boogaerts MA (2005) Oral mucositis is associated with increased resource utilization in patients with hematologic malignancies undergoing high-dose therapy followed by autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. Poster presented at: Annual meeting of the *European Group for Blood and Marrow Transplantation*; March 20-23, 2005; Prague, Czech Republic.
- Harris** DJ, Knobf MT (2004) Assessing and managing chemotherapy-induced mucositis pain. *Clin J Oncol Nurs* 8(6):622-628.
- Hawthorn** J (2007) Reducing the misery of oral mucositis. *Newsletter Fall* 24-26.
- Heinemann** V, Brack N (2001) Antiinfektiöse Prophylaxe. *Manual Supp Maßnahmen und symptomorientierte Therapie* 13-21.

- Henke M**, Alfonsi M, Foa P, Giralt J, Bardet E, Cerezo L, Salzwimmer M, Lizambri R, Emmerson L, Chen MG, Berger D (2011) Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy of head and neck cancer: A randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 29(20):2815-2820.
- Hensley ML**, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ (2009) American Society of Clinical Oncology 2008 Clinical Practice Guideline Update: Use of Chemotherapy and Radiation Therapy Protectants. *J Clin Oncol* 27(1):127-145.
- Herbers AH**, Feuth T, Donnelly JP, Blijlevens NM (2010) Citrullin-based assessment score: first choice for measuring and monitoring intestinal failure after high-dose chemotherapy. *Ann Oncol* 21(8):1706-1711.
- Horsley P**, Bauer JD, Mazkowiack R, Gardner R, Bashford J (2006) Palifermin improves severe mucositis, swallowing problems, nutrition impact symptoms, and length in stay in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Supp Care Cancer* 15(1):105-109.
- Howell SB**, Wung WE, Taetle R, Hussain F, Romine JS (1981) Modulation of 5-fluorouracil toxicity by allopurinol in man. *Cancer* 48(6):1281-1289.
- Huang EY**, Leung SW, Wang CJ, Chen HC, Sun LM, Fang FM, Yeh SA, Hsu HC, Hsiung CY (2000) Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46(3):535-539.
- Hueber A**, Leipe J, Roesler W, Kalden JR, Kallert S, Rech J (2006) Palifermin as treatment in dose-intense conventional polychemotherapy induced mucositis. *Haematologica* 91(8):ECR32.
- Hutcherson DA**, Langston A, Lin CH (2006) Patients receiving Palifermin in conjunction with melphalan 200 required fewer platelet transfusions: Analysis of a retrospective cohort study. *Blood* 108(407b):abstract 5261.
- Jaguar GC**, Prado JD, Nishimoto IN, Pinheiro MC, de Castro Jr DO, da Cruz Perez DE, Alves FA (2007) Low-energy laser therapy for the prevention of oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation. *Oral Diseases* 13:538-543.
- Johansson JE**, Hasséus B, Johansson P, Eklöf C, Ohman D, Stockelberg D (2009) Gut protection by Palifermin during autologous haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 43(10):807-811.
- Kaanders J**, Pop L, Muytjens H, Bruaset I, van Daal W (1996) Topical administration of antimicrobial agents to prevent irradiation mucositis of the oral cavity and the oropharynx: a pilot study. *Radiat Oncol Invest* 283-290.
- Kannan V**, Bapsy PP, Anantha N, Doval DC, Vaithianathan H, Banumathy G, Reddy KB, Kumaraswamy SV, Shenoy AM (1997) Efficacy and safety of granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) on the frequency and severity of radiation mucositis in patients with head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37(5):1005-1010.
- Karagözoğlu S**, Filiz Ulusoy M (2005) Chemotherapy: the effect of oral cryotherapy on the development of mucositis. *J Clin Nurs* 14(6):754-765.
- Karnofsky DA**, Burchenal JH (1949) The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *Columbia Univ Press* 196.
- Keefe DM**, Lees J, Horvath N (2006) Palifermin for oral mucositis in high-dose chemotherapy and stem cell transplant setting: the Royal Adelaide Hospital Cancer Centre experience. *Supp Care Cancer* 14(6):580-582.

- Keefe DM, Peterson DE, Schubert MM (2006)** Developing evidence-based guidelines for management of alimentary mucositis: process and pitfalls. *Supp Care Cancer* 14(6):492-498.
- Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB (2007)** Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 109(5):820-831.
- Keefe DM, Sonis ST, Bowen JM (2008)** Emerging drugs for chemotherapy-induced mucositis. *Expert Opin Emerg Drugs* 13(3):511-522.
- Kobbe G, Hieronimus N, Graef T (2006)** Combined use of Palifermin and Pegfilgrastim significantly reduces toxicity of high-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 108(406b):abstract 5260.
- Kobbe G, Bruns I, Schroeder T, Czibere A, Warnecke J, Hieronimus N, Safaian N, Kondakci M, Saure C, Germing U, Haas R, Fenk R (2010)** A 3-day short course of Palifermin before HDT reduces toxicity and need for supportive care after autologous blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Ann Oncol* 21(9):1898-1904.
- Koc M, Onuk MD, Koruk M, Memik F (2003)** Therapeutic effect of oral recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor in radiotherapy-induced esophagitis. *Hepatogastroenterology* 50(53):1297-1300.
- Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC (2001)** Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *Cancer J Clin* 51:290-315.
- Koukourakis MI, Flordellis CS, Giatromanolaki A, Koukouraki S, Kapsoritakis A, Potamianos S, Retalis G, Sivridis E, Salsaa B, Harris AL, Maragoudakis MI (1999)** Oral administration of recombinant human granulocyte macrophage-colony stimulating factor in the management of radiotherapy-induced esophagitis. *Clin Cancer Res* 5(12):3970-3976.
- Kouvaris J, Kouloulis V, Kokakis J, Matsopoulos G, Balafouta M, Miliadou A, Vlahos L (2002)** Cytoprotective effect of aminofostin in radiation-induced acute mucositis – a retrospective analysis. *Onkologie* 25(4):364-369.
- Kwong DL, Sham JS, Chua DT, Choy DT, Au GK, Wu PM (1997)** The effect of interruptions and prolonged treatment time in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39(3):703-710.
- Labar B, Mrsić M, Pavletić Z, Bogdanić V, Nemet D, Aurer I, Radman I, Filipović-Grcić N, Sertić D, Kalenić S (1993)** Prostaglandin E2 for prophylaxis of oral mucositis following BMT. *Bone Marrow Transplant* 11(5):379-382.
- Langner S, Staber PB, Zebisch A, Triebel-Roth K, Urban C, Zinke-Cerwenka W, Sill H, Linkesch W, Neumeister P (2006)** Adding Palifermin in allogeneic and autologous stem cell transplantation resulted in reduced oral mucositis and enhanced intestinal mucosal recovery measured by citrulline serum levels. *Blood* 108:abstract408b.
- Langner S, Staber PB, Schub N, Gramatzki M, Grothe W, Behre G (2008)** Palifermin reduces incidence and severity of oral mucositis in allogeneic stem-cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 42:275-280.
- Le QT, Schneider CJ, Murakozy G, Skladowski K, Reinisch S, Chen Y, Hickey M, Mo M, Chen MG, Berger D, Lizambri R, Henke M (2011)** Palifermin Reduces Severe Mucositis in Definitive Chemoradiotherapy of Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Clin Oncol* 29(20):2808-2814.
- Lenz A (2001)** Mein Labor – Immunsystem: C-reaktives Protein. *NetDoktor.at* 1-3 (Aufruf 2007).

- Loprinzi CL**, Cianflone SG, Dose AM, Ezzell PS, Burnham NL, Therneau TM, Hagen L, Gainey DK, Cross M, Athmann LM (1990) A controlled evaluation of an allopurinol mouthwash as prophylaxis against 5-fluorouracil-induced stomatitis. *Cancer* 65(8):1879-1882.
- Lutgens LC**, Blijlevens NM, Deutz NE, Donnelly JP, Lambin PL, de Pauw BE (2005) Monitoring myeloablative therapy-induced small bowel toxicity by serum citrulline concentration. *Cancer* 103(1):191-199.
- Luthi F**, Berwert L, Frossard V (2006) Prevention of oral mucositis with palifermin in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. A single center experience. *Blood* 108(843a):abstract 2974.
- Maciejewski B**, Zajusz A, Pilecki B, Swiatnicka K, Dorr W, Kummermehr J, Trott KR (1991) Acute mucositis in the stimulated oral mucosa of patients during radiotherapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 22(1):7-11.
- Makkonen TA**, Minn H, Jekunen A, Vilja P, Tuominen J, Joensuu H (2000) Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) and sucralfate in prevention of radiation-induced mucositis: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46(3):525-534.
- Mantovani G**, Massa E, Astaro G, Murgia V, Gramignano G, Lusso MR, Camboni P, Ferrel L, Mocchi M, Perboni S, Mura L, Madeddu C, Macciò A (2003) Phase II trial of local use of GM-CSF for prevention and treatment of chemotherapy- and concomitant chemoradiotherapy-induced severe mucositis in advanced head and neck cancer patients. *Oncology Reports* 10(1):197-206.
- Mascarin M**, Franchin G, Minatel E, Gobitti C, Talamini R, De Maria D, Trovo MG (1999) The effect of granulocyte macrophage-colony stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients treated with hyperfractionated radiotherapy. *Oral Oncol* 35(2):203-208.
- McDonnell AM**, Lenz KL (2007) Palifermin: Role in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis. *Ann Pharmacother* 41(1):86-94.
- Meropol NJ**, Somer RA, Gutheil J, Pelly RJ, Modiano MR, Rowinsky EK, Rothenberg ML, Redding SW, Serdar CM, Yao B, Heard R, Rosen LS (2003) Randomized phase I trial of recombinant human keratinocyte growth factor plus chemotherapy: potential role as mucosal protectant. *J Clin Oncol* 21(8):1452-1458.
- Migliorati CA**, Oberle-Edwards L, Schubert M (2006) The role of alternative and natural agents, cryotherapy, and/or laser for management of alimentary mukositis. *Supp Care Cancer* 14(6):533-540.
- Miller AB**, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A (1981) Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47(1):207-214.
- Miller M**, Kearney N (2001) Oral care for patients with cancer: a review of the literature. *Cancer Nurs* 24(4):241-254.
- Mills EE** (1988) The modifying effect of beta-carotene on radiation and chemotherapy induced oral mucositis. *Br J Cancer* 57:416-417.
- Mose S**, Adamietz IA, Saran F, Thilmann C, Heyd R, Bottcher HD (1995) Efficacy of prophylactic application of immunoglobulins in radiation induced mucositis. *Strahlenther Onkol* 171(7):415-416.
- Mose S**, Adamietz IA, Saran F, Thilmann C, Heyd R, Knecht R, Bottcher HD (1997) Can prophylactic application of immunoglobulin decrease radiotherapy-induced oral mucositis? *Am J Clin Oncol* 20(4):407-411.

Nasilowska-Adamska B, Rzepecki P, Manko J, Czyz A, Markiewicz M, Federowicz I, Tomaszewska A, Piatkowska-Jakubas B, Wrzesien-Kus A, Bieniaszewska M, Duda D, Halaburda K, Szczepinski A, Lange A, Hellman A, Robak T, Skotnicki A, Jedrzejczak WW, Walewski J, Holowiecki J, Komarnicki M, Dmoszynska A, Warzocha K, Marianska B (2007) The significance of Palifermin in reduction of oral mucositis incidence and acute graft-versus-host disease in patients with haematological diseases undergoing hematopoietic stem cell transplant. *J Support Oncol* 5(4):56-57.

Nasilowska-Adamska B, Rzepecki P, Manko J, Czyz A, Markiewicz M, Federowicz I, Tomaszewska A, Piatkowska-Jakubas B, Wrzesien-Kus A, Bieniaszewska M, Duda D, Szydlo R, Halaburda K, Szczepinski A, Lange A, Hellman A, Robak T, Skotnicki A, Jedrzejczak WW, Walewski J, Holowiecki J, Komarnicki M, Dmoszynska A, Warzocha K, Marianska B (2007) The influence of palifermin (Kepivance) on oral mucositis and acute graft versus host disease in patients with hematological diseases undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 40(10):983–988.

National Cancer Institute Common Toxicity Criteria. Version 2.0 June 1, 1999. <http://ctep.info.nih.gov> Accessed January 20, 2005 (Aufruf 2008).

Nikoletti S, Hyde S, Shaw T, Myers H, Kristjanson LJ (2005) Comparison of plain ice and flavoured ice for preventing oral mucositis associated with the use of 5-fluorouracil. *J Clin Nurs* 14(6):750-753.

Niscola P, Scaramucci L, Giovanni M, Ales M (2009) Palifermin in the management of mucositis in hematological malignancies: Current evidences and future perspectives. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* (Epub).

Papas AS, Clark RE, Martuscelli G (2003) A prospective randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 31(8):705-712.

Pasquier D, Hoelscher T, Schmutz J, Dische S, Mathieu D, Baumann M, Lartigau E (2004) Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radio-induced lesions in normal tissues: a literature review. *Radiother Oncol* 72(1):1-13.

Peterson PE, Cariello A (2004) Mucosal damage: a major risk factor for severe complications after cytotoxic therapy. *Semin Oncol* 31(3):35-44.

Piatkowska-Jakubas B, Darczuk D, Chomyszyn-Gajewska M (2003) Mucositis – a major non-hematologic complication of high-dose chemotherapy and radiotherapy – pathogenesis, prevention and treatment. *Przegl Lek* 69(12):815-820.

Pico JL, Avila-Garavito A, Naccache P (1998) Mucositis: ist occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. *Oncologist* 3(6):446-451.

Preston SL, Briceland LL (1995) Fluconazole for antifungal prophylaxis in chemotherapy-induced neutropenia. *Am J Health-Syst Pharm* 52(2):164-173.

Pytlík R, Benes P, Gregora E (2001) The evaluation of mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy with autologous stem cell support and its role in evaluation of oral intake and other factors of morbidity and mortality. *Klinická Onkologie* 14(3):96-101.

Quinn B, Stone R, Uhlenhopp M, McCann S, Blijlevens N (2007) Ensuring accurate oral mucositis assessment in the European Group for Blood and Marrow Transplantation Prospective Oral Mucositis Audit (POMA). *Eur J Oncol Nurs* 11(1):10-18.

Rades D, Fehlhauer F, Bajrovic A, Mahlmann B, Richter E, Alberti W (2004) Serious adverse effects of aminofostine during radiotherapy in head and neck cancer patients. *Radiother Oncol* 70(3):261-264.

- Radtke** ML, Kolesar JM (2005) Palifermin (Kepivance™) for the treatment of oral mucositis in patients with hematologic malignancies requiring hematopoietic stem cell support. *J Oncol Pharm Pract* 11(3):121-125.
- Rapoport** AP, Watelet LFM, Linder T, Eberly S, Raubertas RF, Lipp J, Duerst R, Aboud CN, Constine L, Andrews J, Etter MA, Spear L, Powley E, Packman CH, Rowe JM, Schwertschlag U, Bedrosian C, Liesveld JL (1999) Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants. *J Clin Oncol* 17(8):2446-2453.
- Rosen** LS, Abdi E, Davis ID, Gutheil J, Schnell FM, Zalcborg J, Cesano A, Gayko U, Chen MG, Clarke S (2006) Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 24(33):5194-5200.
- Rubenstein** EB, Peterson DE, Schubert M (2004) Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 100(9):2026-2046.
- Ruescher** TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ, Kaban LB, Sonis ST (1998) The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer* 82(11):2275-2281.
- Rzepecki** P, Sarosiek T, Barzal J, Oborska S, Nurzynski P, Wasko A, Szczylik C (2007) Palifermin for prevention of oral mucositis after haematopoietic stem cell transplantation-single centre experience. *J BUON* 12(4):477-482.
- Saarilahti** K, Kajani M, Joensuu T, Kouri M, Joensuu H (2002) Comparison of GM-CSF and sucralfate mouthwashes in the prevention of radiation induced mucositis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54(2):479-485.
- Santos** RC, Dias R, Giordani AJ, Segreto RA, Segreto HR (2011) Mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiochemotherapy. *Rev Esc Enferm USP* 45(6):1336-1342.
- Schmidt** E, Thoennissen NH, Rudat A, Bieker R, Schliemann C, Mesters RM, Zühlendorf M, Müller-Tidow C, Berdel WE (2008) Use of palifermin for the prevention of high-dose methotrexate-induced oral mucositis. *Ann Oncol* 19(9):1644–1649.
- Schöffski** P (2006) Prävention und Therapie von Organtoxizitäten im Gastrointestinaltrakt. In: **Schmoll** HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.): Kompendium Internistische Onkologie - Standards in Diagnostik und Therapie – Band 1; 4. Auflage. Springer, Heidelberg. 2218-2227.
- Sciubba** JJ, Goldenberg D (2006) Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol* 7:175-183.
- Scully** C, Epstein J, Sonis S (2004) Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. *Head Neck* 26(1):77-84.
- Scully** C, Sonis S, Diz P (2006) Oral mucositis. *Oral Diseases* 12(3):229-241.
- Siddiqui** MA, Wellington K (2005) Palifermin: in myelotoxic therapy-induced oral mucositis. *Drugs* 65(15):2139-2146.
- Somet** A, Bries G, Meulemans A (2006) Palifermin treatment in patients receiving high dose melphalan or BEAM prior to autologous stem-cell transplantation. *Blood* 401b:abstract 5241.
- Sonis** ST, Edwards L, Lucey C (1999) The biological basis for the attenuation of mucositis: the example of interleukin-11. *Leukemia* 13(6):831-834.

- Sonis ST** (1998) Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 34(1):39-43.
- Sonis ST** (2005) Is oral mucositis an inevitable consequence of intensive therapy for hematologic cancers? *Nature Clin Pract Oncol* 2(3):134-135.
- Sonis ST** (2004) The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 4:277-284.
- Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB** (Mucositis Study Group) (1999) Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Cancer* 85(10):2103-2113
- Sonis ST, Elting LS, Keefe D** (2004) Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 100(9):1995-2025.
- Sonis ST, Oster G, Fuchs F** (2001) Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 19(8):2201-2205.
- Sonis ST, Peterson RL, Edwards LJ, Lucey CA, Wang L, Mason L, Login G, Ymamkawa M, Moses G, Bouchard P, Hayes LL, Bedrosian C, Dorner AJ** (2000) Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. *Oral Oncol* 36(4):373-381.
- Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, Shea T, Yanovich S, Hansen K, Noga S, McCarty J, LeMaistre CF, Sung EC, Blazar BR, Elhardt D, Chen MG, Emmanouilides C** (2004) Palifermin for Oral Mucositis after Intensive Therapy for Hematologic Cancers. *N Engl J Med* 351(25):2590-2598.
- Sprinzl GM, Galvan O, de Vries A, Ulmer H, Gunkel AR, Lukas P, Thumfart WF** (2001) Local application of GM-CSF for the treatment of oral mucositis. *Eur J of Cancer* 37(16):2003-2009.
- Stiff P** (2001) Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant* 27(2):3-11.
- Stiff PJ, Emmanouilides C, Bensinger WI, Gentile T, Blazar B, Shea TC, LU J, Isitt J, Cesano A, Spielberger R** (2006) Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic stem-cell transplantation setting. *J Clin Oncol* 24(33):5183-5185.
- Stockschlädler M, Kalhs P, Peters S, Zeller W, Krüger W, Kabisch H, Lechner K, Zander A** (1993) Intravenous pentoxifylline failed to prevent transplant-related toxicities in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 12(4):357-362.
- Stokman MA, Spijkervet FK, Burlage FR, Dijkstra PU, Manson WL, de Vries EG, Roodenburg JL** (2003) Oral mucositis and selective elimination of oral flora in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a double-blind randomized clinical trial. *Br J Cancer* 88:1012-1016.
- Stone R, Fliedner MC, Smiet ACM** (2005) Management of oral mucositis in patients with cancer. *Eur J Oncol Nurs* 417:1-9.
- Strobel ES, Bauchmüller K, Ihorst G, Engelhardt M** (2006) Severity, frequency, and risk factors for oral mucositis after BEAM high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation and preliminary results with palifermin versus best supportive care. *Blood* 108(402b):abstract 5243.
- Styczynski J, Debski R, Krenska A** (2006) Keratinocyte growth factor for prophylaxis of oral mucositis in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 108(403b):abstract 5247.

- Su** CK, Metha V, Ravikumar L, Shah R, Pinto H, Halpern J, Koong A, Goffinet D, Le QT (2004) Phase II double-blind randomized study comparing oral Aloe vera versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head-and-neck neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60(1):171-177.
- Sur** RK, Kochhar R, Singh DP (1994) Oral sucralfate in acute radiation oesophagitis. *Acta Oncol* 33(1):61-63.
- Sutherland** S (2006) Several therapies may prevent or reduce the severity of oral mucositis associated with cancer treatment. *Evid Based Dent* 7(4):104-105.
- Symonds** RP, McIlroy P, Khorrami J, Paul J, Pyper E, Alcock SR, McCallum I, Speekenbrink AB, McMurray A, Lindemann E, Thomas M (1996) The reduction of radiation mucositis by selective decontamination antibiotic pastilles: a placebo-controlled double-blind trial. *Br J Cancer* 74(2):312-317.
- Tooley** KL, Howarth GS, Butler RN (2009) Mucositis and non-invasive markers of small intestinal function. *Cancer Biol & Ther* 8(9):753-758.
- Trojan** A, Borelli S (2007) Mukokutane Reaktionen unter Chemotherapie – Klinik und Management. *Onkologie* 1:40-44.
- Trotti** A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, Komaroff E, Nalysnyk L, Zilberberg MD (2003) Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 66(3):253-262.
- Trotti** A, Byhardt R, Stetz J (2000) Common Toxicity Criteria version 2.0: An improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: Impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:13-47.
- Trotti** A, Garden A, Warde P, Symonds P, Langer C, Redman R, Pajak TF, Fleming TR, Henke M, Bourhis J, Rosenthal DI, Junor E, Cmelak A, Sheehan F, Pulliam J, Devitt-Risse P, Fuchs H, Chambers M, O'Sullivan B (2004) A multinational, randomized phase III trial of iseganan HCl oral solution for reducing the severity of oral mucositis in patients receiving radiotherapy for head-and-neck malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58(3):674-681.
- Tsavaris** N, Caragiauris P, Kosmidis P (1989) Reduction of oral Toxicity of 5-fluorouracil by allopurinol mouthwashes. *Eur J Surg Oncol* 14(5):405-406.
- Tsirigotis** P, Triantafyllou K, Girkas K, Giannopoulou V (2008) Keratinocyte growth factor is effective in the prevention of intestinal mucositis in patients with haematological malignancies treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic SCT: a video-capsule endoscopy study. *Bone Marrow Transplant* 42(5):337-343.
- Vadhan-Raj** S, Trent J, Patel S, Zhou X, Johnson MM, Araujo D, Ludwig JA, O'Roark S, Gillenwater AM, Bueso-Ramos C, El-Naggar AK, Benjamin RS (2010) Single-dose palifermin prevents severe oral mucositis during multicycle chemotherapy in patients with cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 153(6):358–367.
- van der Jagt** RH, Pari G, McDiarmid SA, Boisvert DM, Huebsch LB (1994) Effect of pentoxifylline on regimen related toxicity in patients undergoing allogeneic or autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 13(2):203-207.
- Velez** I, Tamara LA, Mintz S (2004) Management of oral mucositis induced by chemotherapy and radiotherapy: an update. *Quintessence Int* 35(2):129-136.
- Vera-Llonch** M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S (2007) Oral mucositis and outcomes of autologous hematopoietic stem-cell transplantation following high-dose melphalan conditioning for multiple myeloma. *J Supp Oncol* 5(5):231-235.

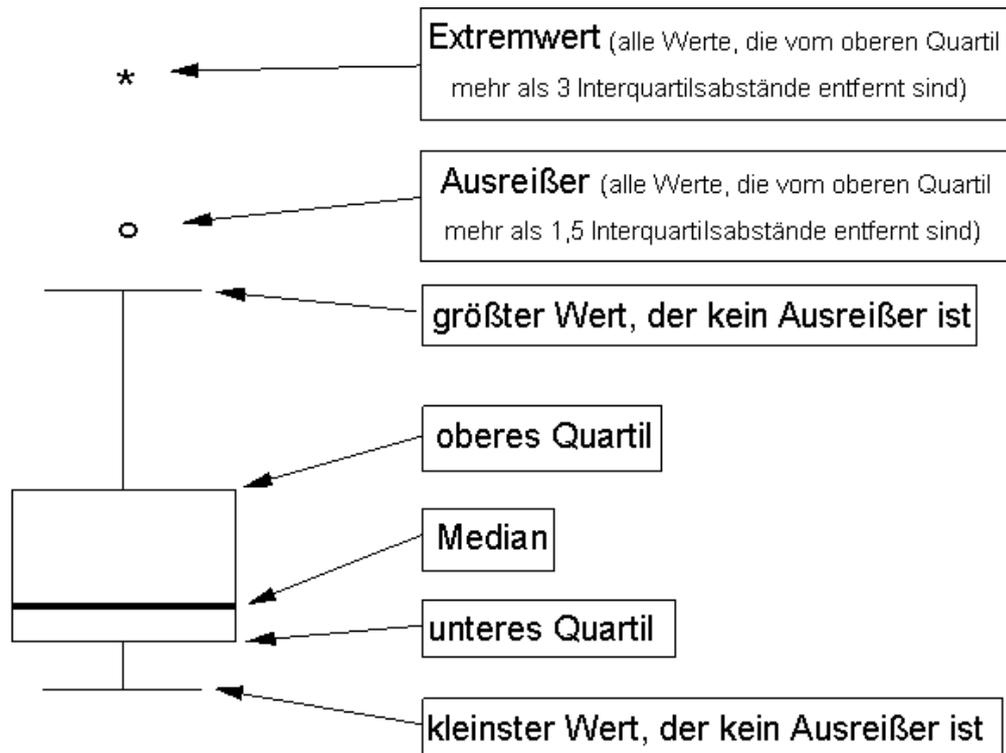
- Verhagen** MP, Wondergem MJ, Visser O (2009) Palifermin dose should be adjusted to different therapy regimens. *Bone Marrow Transplant* 43(8):665.
- Wada** M (1930) Über Citrullin, eine neue Aminosäure im Presssaft der Wassermelone, *Citrullus vulgaris* Schrad. *Biochem Zeit* 224:420-429.
- Wadleigh** RG, Redman RS, Graham ML, Krasnow SH, Anderson A, Cohen MH (1992) Vitamin E in the treatment of chemotherapy-induced mucositis. *Am J Med* 92(5):481-484.
- Wagner** M, Kleeff J, Friess H, Buchler MW, Korc M (1999) Enhanced expression of the type II transforming growth factor- β receptors associated with decreased survival in human pancreatic cancer. *Pancreas* 19(4):370-376.
- Wagner** W, Alfrink M, Haus U, Matt J (1999) Treatment of irradiation-induced mucositis with growth factors (rhGM-CSF) in patients with head and neck cancer. *Anticancer Res* 19(1):799-803.
- Wardley** AM, Jayson GC, Swindell R (2000) Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol* 110(2):292-299.
- Wardman** P, Folkes LK, Bentzen SM, Stratford MRL, Hoskin PJ, Phillips H, Jackson S (2001) Influence of plasma glutathione levels on radiation mucositis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51(2):460-464.
- WCCNR** (1998) Assessing stomatitis: refinement of the Western Consortium for Cancer Nursing Research (WCCNR) stomatitis staging system. *Can Oncol Nurs J* 8(3):160-165.
- Werner** S (1998) Keratinocyte growth factor: a unique player in epithelial repair processes. *Cytokine Growth Factor Rev* 9(2):153-165.
- Wijers** OB, Levendag PC, Harms ER, Gan-Teng AM, Schmitz PI (2001) Mucositis reduction by selective elimination of oral flora in irradiated cancers of the head and neck: a placebo-controlled, double-blind, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50(2):343-352.
- Worthington** HV, Clarkson JE, Eden OB (2004) Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001973.
- Worthington** HV, Clarkson JE, Eden OB (2006) Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000978.
- Zia-Amirhosseini** P, Salfi M, Leese P, Yates W, Danilenko DM, Ring B, Cesano A, Sullivan JT (2006) Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety assessment of Palifermin (rHuKGF) in healthy volunteers. *Clin Pharmacol & Ther* 79(6):558-569.

8 Anhang

Materialliste

- Medizinische Einweghandschuhe
- Einwegmundspatel
- Leuchte
- sterile Tupfer
- Blutentnahmesysteme
- Dokumentationsmaterialien
- Microsoft Excel® + SPSS®-Datenanalyseprogramm

Bilderklärung



9 Thesen

1. Bei hämatologisch-onkologischen Erkrankungen ist eine schwere Mukositis eine häufige Nebenwirkung einer Chemo- und Strahlentherapie.
2. Die schwere Mukositis beeinträchtigt die Lebensqualität des Patienten und dessen Compliance erheblich, und kann durch so erzwungene Therapiepausen, Dosismodifikationen oder gar Therapieabbrüche das Ziel einer Therapie gefährden.
3. Die schwere Mukositis ist mit starken Schmerzen, Funktionsstörungen und Komplikationen wie Mangelernährung, Flüssigkeits- und Elektrolytverlust verbunden.
4. Die schwere Mukositis stellt eine Eintrittspforte für eine mögliche Infektion dar. Eine Superinfektion verstärkt die Symptomatik und kann bei neutropenischen Patienten zu einer Sepsis mit letalem Ausgang führen.
5. Palifermin hat einen positiven Einfluss auf den Ausprägungsgrad einer Mukositis nach einer Hochdosis-Chemotherapie \pm TBI.
6. Unter einer Palifermin-Therapie bei Patienten ohne TBI ist eine Mukositis weniger stark ausgeprägt.
7. Der Citrullin-Spiegel korreliert gut mit einer Zerstörung der intestinalen Mukosa.
8. Von absoluten Citrullin-Werten kann nicht auf den genauen Grad der Mukositis geschlossen werden.
9. Die Entzündungsaktivität bzw. die mittleren CRP-Werte sind niedriger bei Patienten ohne TBI, die mit Palifermin therapiert wurden.
10. In der Gruppe der nichtbestrahlten mit Palifermin therapierten Patienten ist der Bedarf an Antiinfektiva geringer. Dies ist indikativ für die Senkung der anderen Behandlungskosten.
11. Eine Palifermin-Therapie scheint einen negativen Einfluss auf die Leukopeniedauer (Take) nach autologer Transplantation zu haben.

Lebenslauf

Name:	Martin Oliver Bauer
Geburtsdatum:	24.01.1981
Geburtsort:	Gießen
Familienstand:	verheiratet
Eltern:	Dr. med. Mathias Bauer, FA für Kinderheilkunde Dr. med. Cornelia Bauer, FÄ für Allgemeinmedizin

1987 - 2000:	Schulbildung in Bad Wildungen und Edinburgh (GB)
1997 - 1998:	Merchiston Castle School (A-Level), Edinburgh (GB)
2000:	Abitur - Gustav-Stresemann-Gymnasium in Bad Wildungen

2000 - 2008:	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
2002 - 2003:	Wissenschaftl. Hilfskraft in der Klinik für Innere Medizin III der Universitätsklinik Halle (Zytokin-Forschung, PD Dr. Loppnow)

Praktika:	Royal Infirmary, Edinburgh (GB) (Innere Medizin) Stadtklinik Bad Wildungen (Chirurgie/Urologie/Anästhesie) Klinik Westend, Bad Wildungen (neurolog. Frührehabilitation)
Famulaturen:	Kaiser Franz Josef Spital, Wien (Kardiologie) Stadtklinik Bad Wildungen (Chirurgie/Urologie/Anästhesie) Klinikum Garmisch-Partenkirchen (Gastroenterologie) Praxis, Bad Wildungen (Pädiatrie/Allgemeinmedizin)
PJ:	Universitätsklinikum Halle (Pädiatrie) St. Elisabeth-Krankenhaus Halle (Kardiologie/Onkologie) BG-Klinik Bergmannstrost Halle (Unfallchirurgie)

09/2003:	1. Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
04/2008:	2. Ärztliche Prüfung (Staatsexamen)

05/2008:	Approbation als Arzt
----------	----------------------

2008 - 2011:	Kinderkrankenhaus Park Schönfeld, Kassel
2011 - 2013:	Zentrum für Kinder- und Jugendheilkunde, Klinikum Kassel (Direktor: Prof. Dr. med. Tegtmeyer)

Kassel, den 14. Dezember 2013

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als von mir angegebene Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt habe und die den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen entsprechend gekennzeichnet habe. Weder diese noch eine andere Dissertation wurde von mir an einer anderen Fakultät zum Zwecke der Promotion eingereicht.

Kassel, den 14. Dezember 2013

Eidesstattliche Erklärung über weitere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass ich mich bisher keinem weiteren Promotionsversuch unterzogen habe. Weder diese, noch eine andere Dissertation wurde von mir an einer anderen Fakultät zum Zwecke der Promotion eingereicht.

Kassel, den 14. Dezember 2013

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Schmoll danke ich für die Ermöglichung der Promotion und die Überlassung des Promotionsthemas.

Frau PD Dr. med. K. Jordan, Herrn PD Dr. med. G. Behre und Herrn Dr. med. W. Grothe danke ich sowohl für die konstruktive Kritik bei der Durchsicht des Manuskriptes als auch für die hilfreiche und unkomplizierte Zusammenarbeit während der Durchführung der Studie und der Fertigstellung der Arbeit.

Darüber hinaus danke ich allen denjenigen, insbesondere meiner Familie, die direkt und indirekt zum Gelingen der Arbeit beitrugen, indem sie mir durch ihren Rat und ihre Unterstützung behilflich waren. Ihnen widme ich diese Arbeit.