Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV – Hämatologie und Onkologie
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Carsten Müller-Tidow)

und

dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting)

Systematische Übersichtsarbeit zur Prophylaxe und Therapie Strahlentherapie induzierter Xerostomie bei onkologischen Patienten

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor rerum medicarum (Dr. rer. medic.) für das Fachgebiet Gesundheits- und Pflegewissenschaften

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

von Josephine Werner
geboren am 23.12.1989 in Rochlitz

Betreuerin:
apl. Prof. Dr. med. Karin Jordan
PD Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt

Gutachter:
Prof. Dr. med. Dirk Vordermark
PD Dr. med. Ulrike Höller
apl. Prof. Dr. med. Karin Jordan
08.11.2016
04.08.2017

Referat

Xerostomie ist eine häufige Nebenwirkung bei Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren. Sie entsteht durch die Schädigung der großen Speicheldrüsen und die damit einhergehende Reduktion des Speichelflusses. Diese Dissertationsarbeit mit dem Thema „Systematische Übersichtsarbeit zur Prophylaxe und Therapie Strahlentherapie induzierter Xerostomie bei onkologischen PatientInnen“ wurde im Rahmen des S3-Leitlinienprojektes „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ erstellt. Die eingeschlossene Literatur wurde systematisch mit Hilfe einer Suchstrategie in vier elektronischen Datenbanken, sowie über eine umfangreiche Handsuche gesucht. Die Ergebnisse aus den randomisierten Studien, die in englischer oder deutscher Sprache veröffentlicht wurden, sind bewertet in einer systematischen Übersichtsarbeit zusammengefasst und graphisch in Forest Plots dargestellt. Insgesamt wurden 49 Studien in die systematische Übersichtsarbeit aufgenommen. Als prophylaktische Behandlungsmaßnahme der radiogenen Xerostomie kann einzig die intensitätsmodulierte Radiotherapie (RR: 2,14; 95 % KI: 1,75 – 2,62) empfohlen werden, die schon als Standardtechnik Einzug in die Strahlentherapie genommen hat. Mit schwächeren Empfehlungsgraden können die Akupunktur, die operative Speicheldrüsenverlagerung und das Medikament Amifostin empfohlen werden, da diese Methoden oft nur individuell positive Effekte erzielten oder ein zu hohes Nebenwirkungsspektrum aufwiesen. Für die Prophylaxe nicht geeignet, ist hingegen die Substanz Pilocarpin, da sie aufgrund ihrer geringen Wirksamkeit keine Linderung verschaffte. Zur Therapie der Strahlentherapie induzierten Xerostomie kann derzeit ausschließlich Pilocarpin mit einer oralen Applikationsgabe von dreimal täglich fünf Milligramm empfohlen werden. Aufgrund des hohen Nebenwirkungsspektrums (vorwiegend Schwitzen, Kopfschmerz, Schwindel und Übelkeit) unter Pilocarpingabe ist die Therapie der Strahlentherapie induzierten Xerostomie weiter unbefriedigend. Der Einsatz einer Akupunkturbehandlung sowie die Gabe von Speichelersatzmitteln zeigten nur vereinzelt positive Effekte. Damit besteht weiterhin ein hoher Forschungsbedarf, um wirksame Substanzen und Methoden zur Prophylaxe und Therapie der radiogenen Xerostomie mit niedrigem Nebenwirkungsspektrum und guter Wirksamkeit bereitzustellen und Patienten die Symptomatik erleichtern zu können.

Werner, Josephine: Systematische Übersichtsarbeit zur Prophylaxe und Therapie von Strahlentherapie induzierter Xerostomie bei onkologischen Patienten Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 176 Seiten, 2016

Inhaltsverzeichnis

Referat I

Inhaltsverzeichnis I

Abkürzungsverzeichnis IV

Abbildungsverzeichnis VI

Tabellenverzeichnis VIII

1 Einleitung 1

1.1 Xerostomie (Mundtrockenheit) 2

1.1.1 Definition 2

1.1.2 Pathophysiologie 2

1.2 Radiotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren und Xerostomie 3

1.2.1 Betroffenen Tumorentitäten 3

1.3 Bestrahlungstechniken 4

1.4 Messinstrumente und Einteilungen 5

1.4.1 Objektive Messverfahren 5

1.4.2 Subjektive Messmethoden 6

1.4.3 Einteilung der Xerostomie Schweregrade 6

2 Zielstellung 8

3 Methoden 9

3.1 Querschnittsleitlinie zur Supportiven Therapie 9

3.2 Auswahlkriterien für den Einschluss der Studien 12

3.2.1 Studientypen 12

3.2.2 Studienteilnehmer 12

3.2.3 Interventionen 12

3.2.4 Endpunkte 13

3.3 Auswahlkriterien für den Ausschluss von Studien 13

3.4 Literaturrecherche und Aufbau der Suchstrategie 13

3.4.1 Elektronische Literatursuche 13
3.4.2 Handsuche in ausgewählten Journalen 14
3.4.3 Auswahl relevanter Studien 14
3.5 Datensammlung und Bewertung 15
3.5.1 Datenextraktion und Analyse der Studien 15
3.5.2 Charakterisierung der Evidenzstufen der auszuwertenden Studien 15
3.5.3 Verfahren mit fehlenden Daten 16
3.5.4 Metaanalysen 17
3.5.5 Bewertung der Heterogenität 18
3.5.6 Bewertung des Verzerrungsrisikos (Risk of Bias) der eingeschlossenen Studien 18
4 Ergebnisse 20
4.1 Beschreibung der Studien 20
4.1.1 Ergebnisse der Literatursuche 20
4.1.2 Eingeschlossene Studien 21
4.1.3 Ausgeschlossene Studien 23
4.2 Charakterisierung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien 23
4.2.1 Randomisierung und Verblindung 23
4.3 Interventionseffekte 24
4.3.1 Prophylaxe der Strahlentherapie induzierten Xerostomie 24
4.3.2 Therapie der Strahlentherapie induzierten Xerostomie 42
5 Diskussion 51
5.1 Diskussion der angewandten Methodik 51
5.2 Zusammenfassung der Hauptergebnisse 52
5.2.1 Prophylaxe der Strahlentherapie induzierten Xerostomie 52
5.2.2 Therapie der Strahlentherapie induzierten Xerostomie 57
5.2.3 Resultat der Hauptergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit 60
5.3 Schlussfolgerung und Ausblick 61
6 Zusammenfassung 63

7 Literaturverzeichnis ... 65
Thesen ... 72
Anlagen ... 74
Anlage 1 Suchstrategien ... 74
Anlage 2 Evidenztabellen zur Prophylaxe der Strahlentherapie induzierten Xerostomie ... 77
Amifostin ... 77
Pilocarpin ... 94
Akupunktur ... 106
Radiotherapietechnik ... 111
Speicheldrüsenverlagerung ... 130
Weitere Interventionen ... 141
Anlage 3 Evidenztabelle zur Therapie der Strahlentherapie induzierten Xerostomie ... 155
Pilocarpin ... 155
Speichelersatzmittel ... 165
Akupunktur ... 178
Weitere Interventionen ... 181
Anlage 4 Evidenzbewertung nach Oxford ... 187
Anlage 5 Evidenzbewertung nach SIGN ... 189
Anlage 6 Ausschlusskriterien nach systematischer Literatursuche ... 190
Lebenslauf ... IX
Selbständigkeitserklärung ... XII
Erklärung über frühere Promotionsversuche ... XIII
Danksagung ... XIV

Abkürzungsverzeichnis

2D-RT	Zweidimensionale Radiotherapie
3D-RT	Dreidimensionale Radiotherapie
AE	Nebenwirkungen (engl. Adverse events)
ASR (W)	age standardized rate (world)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
cRT	konventionellen Radiotherpaie (engl. Conventional radiotherapy)
CTCAE	Common Toxicity Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency (Europäischen Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FDA	U.S. Food and Drug Administration
Gy	Gray
hAQP1	Aquaporin-1 - Gens
HBOT	hyperbare Sauerstofftherapie (engl. hyperbaric oxygen therapy)
HNSCC	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches (engl. head and neck squamous cell carcinoma)
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (engl. intensity-modulated radiotherapy)
k. A.	keine Angaben
KHT	Kopf-Hals-Tumor (HNC, engl. head and neck cancer)
KI	Konfidenzintervall
LASA Fragebogen	linearen Analogskala Frageborgen (engl. linear analog scale)
LENT-SOMA	Späteffekte am Normalgewebe (engl. Late Effects on Normal Tissues) - subjektive, objektive, therapiebedingte Kriterien, Analyseverfahren zur Beschreibung von Nebenwirkungen (engl. Subjective Objective Management Analysis)
LRC	locoregionalen Kontrolle
MAS-94	Natriumcarboxymethylcellulose
MDASI-HN	M. D. Anderson Symptom Inventory – Head & Neck Cancer
MPD	mittlere Ohrspeicheldrüsendosis (engl. mean parotid dose)
NBZ	Nachbeobachtungszeit
OHIP-49-Score	(engl. oral health impact profile)
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (engl. Overall survival)
PFCP	Komplikationswahrscheinlichkeit der Ohrspeicheldrüsenflussrate (engl. parotid flow rate complication probability)

QLQ C30	Fragebogen zur Lebensqualität (engl. Quality of Life Questionaire)
QLQ-H&N 35 survey	Quality of Life Module for Head and Neck Cancer, Quality of Life Questionaire
RCT	randomisierte kontrollierte Studien (engl. randomised controlled trial)
ROS	reaktive Sauerstoffspezies (engl. reactive oxygen species)
RSFR	ruhende Speichelflussrate (engl. resting salivary flow rate)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SGF	Speicheldrüsenfunktion (engl. salvia gland function)
SIX	Strahlentherapie induzierten Xerostomie
SPS	stiumlierte Ohrspeicheldrüsenspeichel (engl. stimulated parotid saliva)
SSFR	stimulierte Speichelflussrate (engl. stimulated salivary flow rate)
SWS	stimulierter Gesamtspeichel (engl. stimulated whole saliva)
UWS	Unstimulierter Gesamtspeichel (engl. unstimulated whole saliva)
VAS	visuelle Analogskala (engl. visual analog score)
XI	Xerostomie Untersuchung (engl. xerostomia investigation)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm in Form eines Prisma-Baumes zur Darstellung der Suchergebnisse 21
Abbildung 2: Forest Plot zum Auftreten der Strahlentherapie induzierten Xerostomie bei Patienten mit Kopf- Hals-Karzinomen nach prophylaktischer Gabe von Amifostin 27
Abbildung 3: Vergleich subkutaner vs. intravenöser Gabe von Amifostin zur Prävention der Xerostomie Grad > 2 27
Abbildung 4: Einfluss der Pilocarpingabe vor oder während Radiotherapie auf den Speichelfluss bei Patienten mit Kopf-und Halstumoren und ausgebildeter Xerostomie 30
Abbildung 5: Inzidenz der subjektiven Xerostomie bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren nach Gabe von Pilocarpin..... 30
Abbildung 6: Erste Studienphase – Inzidenz der oralen Xerostomie unter prophylaktischer Pilocarpin-behandlung und Radiotherapie 30
Abbildung 7: Zweite Studienphase – Inzidenz der oralen Xerostomie unter prophylaktischer Pilocarpinbehandlung und Radiotherapie 31
Abbildung 8: Auftreten einer radiogenen Xerostomie nach prophylaktischer oraler Pilocarpin-applikation versus Placebo..... 31
Abbildung 9: Prophylaktische Behandlung der radiogenen Xerostomie durch Akutpunkturtherapie 33
Abbildung 10: Einfluss der prophylaktischen Akkupunkturbehandlung auf die Inzidenz der Strahlentherapie induzierten Xerostomie bei Patienten mit Kopf-und Halstumoren..... 33
Abbildung 11: Operative Speicheldrüsenverlagerung zur Prophylaxe der Strahlentherapie induzierten Xerostomie..... 34
Abbildung 12: verminderte Inzidenz der radiogenen Xerostomie Grad ≥ 2 durch die operative Speicheldrüsenverlagerung 6 Monate nach der Radiotherapie 35
Abbildung 13: Inzidenz der radiogenen Xerostomie bei der prophylaktischen Behandlung mit IMRT versus zweidimensionale konventioneller Radiotherapie..... 37
Abbildung 14: Inzidenz der radiogenen Xerostomie unter prophylaktischer Verwendung der IMRT versus 3D- RT 38
Abbildung 15: Inzidenz der radiogenen Xerostomie bei der prophylaktischen Behandlung mit IMRT unter Schonung einer Parotide versus zwei Parotiden 38
Abbildung 16: Inzidenz der radiogenen Xerostomie unter prophylaktischer Selensubstitution 40
Abbildung 17: Auftreten der Mundtrockenheit unter prophylaktischer Behandlung mit Bethanechol 41

Abbildung 18: Vermindertes Auftreten der Strahlentherapie induzierten Xerostomie Grad ≥ 2 bei prophylaktischer Bethanecholbehandlung. 41
Abbildung 19: Wirkung der prophylaktischen Behandlung mit Cevimelin auf die Inzidenz der Strahlentherapie-induzierten Mundtrockenheit 41
Abbildung 20: Inzidenz der therapeutischen Pilocarpin Behandlung bei Patienten mit Kopf-und Hals-Tumoren. 43
Abbildung 21: Auftreten der poststrahlten-induzierten Xerostomie nach Behandlung mit Pilocarpin nach 8 bis 10 Monaten. 44
Abbildung 22: Wirkung der Pilocarpinbehandlung in der Therapie der radiogenen Xerostomie 44
Abbildung 23: Inzidenz der radiogenen Xerostomie bei unterschiedlich verabreichten Pilocarpindosierung 44
Abbildung 24: Vergleich Inzidenz der Xerostomie zwischen oraler und buccaler Applikationsform 45
Abbildung 25: Inzidenz der radiogenen Xerostomie bei therapeutischer Behandlung mit Speichelersatzmitteln 47
Abbildung 26: Einfluss von Speichelersatzmittel Biotene Oralbalance System auf Inzidenz radiogene Xerostomie. 47
Abbildung 27: Inzidenz der Xerostomie nach therapeutischer Behandlung mit Akupunktur und oraler Mundpflege im Cross-over Design 48
Abbildung 28: Therapeutische Cevimelin-Behandlung zur Reduktion der Strahlentherapie induzierter Xerostomie bei HNC Patienten. 50
Abbildung 29: Therapeutische Luftbefeuchtung zur Therapie und Verminderung der Strahlentherapie induzierten Xerostomie 50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Europäische Union Inzidenz, Mortalität und 5-Jahre Prävalenz von Kopf-Hals-Tumoren [13]. 4
Tabelle 2: Objektive Grade der Xerostomie LENT-SOMA Skala [27]..... 6
Tabelle 3: RTOG akute Xerostomie Toxizitätsskala [28] 6
Tabelle 4: Gemeinsame Terminologie der Common Toxicity Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE), 14.6.2010, [30] 7
Tabelle 5: Auflistung der beteiligten Fachgesellschaften der S3-Leitlinie 10
Tabelle 6: Auflistung der beteiligten Arbeitsgemeinschaften, Verbände und Organisationen der S3-Leitlinie..... 11
Tabelle 7: Schema zur Graduierung von Empfehlungen..... 12
Tabelle 8: Darstellung der primären und sekundären Endpunkte der ausgewerteten Studien. 13
Tabelle 9: Überblick über die eingeschlossenen Studien zur Prophylaxe der Strahlentherapie induzierten Xerostomie..... 22
Tabelle 10: Überblick über die eingeschlossenen Studien zur Therapie der Strahlentherapie induzierten Xerostomie..... 23
Tabelle 11: Schema der Evidenzklassifikation nach Oxford..... 187
Tabelle 12: Schema der Evidenzklassifikation nach SIGN 189
Tabelle 13 Ausschlusskriterien nach 2. Sichtung der gesuchten Literatur 190

1 Einleitung

Die Xerostomie (Mundtrockenheit) tritt häufig bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich (KHT) auf, die eine Strahlentherapie erhalten. Durch die Zerstörung des Speicheldrüsengewebes kommt es zur Hyposalivation und damit zum Verlust des Geschmackssinns, Problemen beim Sprechen und Einspeicheln der Nahrung. Das führt neben einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität [1, 2] zu Folgeproblemen wie Gewichtsabnahme oder Zahnschäden [3]. Dementsprechend sind sowohl wirkungsvolle prophylaktische Maßnahmen, um eine radiogene Xerostomie zu vermeiden, als auch therapeutische Interventionen nach dem Auftreten einer Xerostomie von großer Bedeutung. Daher wurde das Kapitel Xerostomie im Part Radioonkologie der S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen aufgenommen. Als Verfahren zur Vermeidung einer Xerostomie ist die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) als moderne Planungstechnik zur korrekten Erfassung der Bestrahlungsdosis bekannt, um die großen Speicheldrüsen *Glandula parotis*, *Glandula submandibularis* und *Glandula sublingualis* zu schonen. Als weitere nicht-pharmazeutische prophylaktische Behandlungen können die operative Speicheldrüsenverlagerung, das Kauen von Kaugummis, das Lutschen von Eiswürfeln oder auch Akupunkturbehandlungen eingesetzt werden. Ebenso werden die Medikamente Pilocarpin und Amifostin verwendet [1, 4, 5]. Therapeutisch wird zur Anregung der Speichelproduktion vor allem der Acetylcholinagonist, Pilocarpin, eingesetzt. Weitere Therapieoptionen können Speichelersatzmittel, Akupunkturbehandlungen und hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT) sein [6, 7]. Im Rahmen der Erstellung der S3-Leitlinie wurde die Literatur zur Prophylaxe und Therapie der Xerostomie systematisch aufgearbeitet und evidenzbasiert bewertet, um sie in Form von Empfehlungen und Statements innerhalb der S3-Leitlinie „Supportive Therapie für onkologische PatientInnen“ zur Verfügung stellen zu können. Diese S3-Leitlinie wurde am Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Innere Medizin IV von Frau Prof. Dr. med. Karin Jordan und Frau Dr. med. Franziska Jahn im Zeitraum von Januar 2013 bis Mai 2016 koordiniert. Eine S3-Leitlinie stellt die höchste Stufe der methodischen Qualität innerhalb der Leitlinien Klassifizierung der AWMF dar, da sie einer systematischen Entwicklung unterliegt (Logik-, Entscheidungs-, Outcome-Analyse) [8]. Die vorliegende Dissertationsschrift wurde als systematische Übersichtarbeit im Rahmen des S3-Leitlinie Projektes geschrieben und beinhaltet die derzeitige Studienlage zum Themenbereich Prophylaxe und Therapie der radiogenen Xerostomie.

1.1 Xerostomie (Mundtrockenheit)

1.1.1 Definition

Die Mundtrockenheit ist eine subjektive Empfindung des Patienten für einen trockenen Mund infolge einer Störung der Speicheldrüsensekretion oder Speichelabsonderung. Bei einer verminderten Speicheldrüsenfunktion von weniger als 50 % wird von einer Xerostomie gesprochen. Die Hyposalivation betrifft ausschließlich die verminderte Speichelproduktion der Speicheldrüsen [9].

1.1.2 Pathophysiologie

In der Mundhöhle werden etwa 90 % des Gesamtspeichels von den großen Speicheldrüsen, Ohrspeicheldrüse (*Glandula parotidea* oder *Parotis*), Unterkieferspeicheldrüse (*Glandula submandibularis*), Unterzungenspeicheldrüse (*Glandula sublingualis*), produziert. Die restlichen zehn Prozent werden durch die kleinen Speicheldrüsen, die im Mund labial, buccal, lingual, und palatal verteilt liegen, sezerniert [10, 11]. Täglich wird somit eine Menge von 1000 ml bis 1500 ml Speichel in der Mundhöhle eines gesunden Erwachsenen produziert [1]. Die Werte für eine Normalsalivation liegen für den Ruhespeichel im Bereich 0,1-1 ml/min und für den stimulierten Speichel im Bereich 0,5-3,5 ml/min. Dem gegenüber zeigen Werte von < 0,1 ml/min bei Ruhespeichel und Werte von < 0,5 ml/min bei stimulierten Speichel eine Hyposalivation der Speicheldrüsen an [12].

Die Funktionsfelder der einzelnen Komponenten im Speichel werden in der Studie von Pinna et al. wie folgt beschrieben [13]:

- Bikarbonate, Phosphate, und Urea sind für die Regulation des pH-Wertes und der Pufferkapazität des Speichels verantwortlich;
- Makromolekulare Proteine und Muzin dienen dem Reinigen, Verbinden und/ oder dem Anheften oraler Mikroorganismen und unterstützen den dentalen Plaquemetabolismus;
- Calcium, Phosphate und Protein fungieren als Antilöslichkeitsfaktor und regulieren die Demineralisierung und Remineralisierung der Zahnoberfläche
- Immunglobuline, Proteine und Enzyme haben antibakterielle Wirkungen

Bei fehlendem Speichel verändern sich die Konzentrationen der Elektrolyte, so steigen die Natrium-, Chlorid-, Magnesium- und Calciumwerte an, gleichzeitig sinkt die Pufferkapazität des Speichels bestrahlter Patienten. Durch die steigende Viskosität des Speichels wird der pH-Wert von 7,0 auf 5,0 gesenkt und es entsteht ein saures Milieu, das den Zahnschmelz angreift [14]. Ebenfalls sind die Immunproteine (sekretorisches Immunglobulin A), Lysozyme und das

Lactoferrin betroffen, deren Konzentration durch den sinkenden Speichelfluss erhöht ist und ein Immunproteindefizit verursacht wird [15]. Diese Veränderungen in der oralen Clearance, der Pufferkapazität und den immunologischen Mechanismen wirken sich degenerativ auf die orale Mundflora aus [13]. Durch das Fehlen des Speichels treten Schwierigkeiten beim Sprechen, Kauen und Schlucken auf, was zu einer eingeschränkten Nahrungsaufnahme und folglich zu einer verminderten Aufnahme an Nährstoffen und zu Gewichtsverlust führen kann [16]. Zusätzlich wird dadurch die körperliche Belastbarkeit beeinflusst, aufgrund der verminderten Nahrungsaufnahme und gleichzeitig geringeren Energiemenge [17].

Das Auftreten der Xerostomie kann durch verschiedene Faktoren verursacht werden. Dazu zählen die dauerhafte Medikamenteneinnahme, rheumatische und dysmetabolische Erkrankungen sowie die Chemo- und Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich [13]. In dieser Dissertationsschrift steht die Strahlentherapie induzierte Xerostomie im Vordergrund.

1.2 Radiotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren und Xerostomie

1.2.1 Betroffenen Tumorentitäten

Xerostomie tritt als Folge von Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich auf. Unter dem Begriff Kopf-Hals-Tumor (KHT) werden dabei verschiedene Tumorentitäten zusammengefasst. Das Plattenepithelkarzinom ist die am häufigsten auftretende Variante des KHT, bei der die Zellen an der Innenseite der Nasennebenhöhlen, der Nasenhöhle, der Speicheldrüsen, der Mundhöhle, der Speiseröhre, sowie dem Rachen und dem Kehlkopf befallen sind [13, 18] (Tabelle 1).

Tabelle 1: Europäische Union Inzidenz, Mortalität und 5-Jahre Prävalenz von Kopf-Hals-Tumoren [13].

Krebs	Inzidenz Nummer	%	ASR (W)	Mortalität Nummer	%	ASR (W)	5-Jahre Prävalenz Nummer	%	Proportion
Labia oris, Cavum oris	43,847	1.6	4.9	14,467	1.1	1.5	121,633	1.7	28.4
Nasopharynx	3,267	0.1	0.4	1,494	0.1	0.2	9,283	0.1	2.2
Pharynx	26,585	1.0	3.2	12,583	1.0	1.4	67,590	0.9	15.8
Esophagus	34,777	1.3	3.4	29,845	2.3	2.8	38,086	0.5	8.9
Larynx	28,336	1.1	3.1	12,248	1.0	1.2	94,193	1.3	22.0
Thyroidea	37,440	1.4	5.4	3,637	0.3	0.3	149,044	2.1	34.8

% = Risiko, die Krankheit zu bekommen oder an dieser zu sterben vor dem 75. Lebensjahr
Abkürzung: ASR, age-standardized rate (altersstandardisierte Rate).

1.3 Bestrahlungstechniken

Die Radiotherapie (Strahlentherapie, Bestrahlung) ist eine der drei klassischen Methoden in der Krebstherapie. Der Einsatz der Radiotherapie ist abhängig von der Tumorentität, so kann diese bei der Therapie von KHT auch mit chirurgischen Eingriffen oder einer Chemotherapie kombiniert werden. Die Wahl der Bestrahlungsart ist abhängig von der Lage, der Art und der Ausdehnung des Tumors. Es wird vorwiegend zwischen zwei Bestrahlungsmöglichkeiten, der Bestrahlung von innen oder von außen, gewählt. Folgende Bestrahlungstechniken stehen zur Verfügung [19]:

1. perkutane Strahlentherapie (Teletherapie); von außen
    - Konformationsbestrahlung (3D- oder dreidimensionale Bestrahlung)
    - Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)
    - Stereotaktische Strahlentherapie und Radiochirurgie
    - Bildgestützte Strahlentherapie (IGRT)
    - Ionentherapie: Protonenbestrahlung, Schwerionenbestrahlung oder Partikeltherapie
2. Brachytherapie; von innen
    - interstitielle Brachytherapie (Afterloading, Seed-Implantation)
    - Intrakavitäre Brachytherapie
    - intraoperative Bestrahlung
    - Radionuklidtherapie

Bei der Strahlentherapie können zwei Strahlenarten eingesetzt werden, zum einen die ultraharten Röntgenstrahlen (Photonen - höhere Energie) und zum anderen die Elektronen.

Die Elektronen dringen jedoch nur oberflächlich ein, wohingegen die Photonen in tiefer liegendes Gewebe vordringen können. Zur Erzeugung dieser Strahlung wird bevorzugt der Linearbeschleuniger verwendet.

Die Bestrahlung von KHT ist eine sehr effektive Behandlungsmethode, sowohl als primäre Modalität als auch als adjuvante Behandlung nach einer Operation. Durch die Bestrahlung werden akute und späte Toxizität im Gewebe verursacht. So tritt Xerostomie als akute Toxizität aber auch als eine späte Folge (Inzidenz 60-90 %) einer Bestrahlung auf [20].

Abhängig von der Bestrahlungsdosis und dem Bestrahlungsfeld werden vor allem Schäden am Speicheldrüsengewebe verursacht, die zu einer verminderten Speichelproduktion führen. Je größer die Präzision der Bestrahlungstherapie ist, desto besser ist die Schonung des gesunden Gewebes, in dem kein Risiko für die Tumorzellausbreitung besteht. Bei der Radiotherapie sollen vor allem die sich schnellteilenden Krebszellen zerstört werden, jedoch werden auch gesunde Zellen der Speicheldrüsen angegriffen, die einen langsameren Turnover haben. Dies zeigt, dass sie nicht radioresistent sind [21]. Die verschieden Speicheldrüsentypen sind unterschiedlich radiosensitiv, so beispielsweise sind die Zellen der *Glandula submandibularis* weniger anfällig gegenüber den Zellen der *Glandula parotis* [22].

Die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT), bei der durch die akkurate Ausrichtung der Bestrahlung der Schutz der umliegenden Speicheldrüsen ermöglicht wird, ist die Standardtherapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Sie zeigt in der Kopf-Hals-Region potentielle Vorteile gegenüber der Konformationsbestrahlung (3D- oder dreidimensionale Bestrahlung). Die IMRT als Behandlungsmethode ermöglicht eine bessere Schonung des gesunden Gewebes (Speicheldrüsen, Speiseröhre, Sehnerven, Stammhirn und Rückenmark) und die gleichzeitige Zufuhr höherer und niedriger Strahlendosen in großen und mikroskopisch kleinen erkrankten Bereichen [20]. Mit dem Standardeinsatz der IMRT konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass es zur Verminderung der Inzidenz der Xerostomie bei Patienten mit KHT verglichen mit der Parotis schonenden, 3-D-konformalen Strahlentherapie kommt (3DCRT) (RR:2,14; 95 % KI: 1,75 – 2,62) [23-26].

1.4 Messinstrumente und Einteilungen

1.4.1 Objektive Messverfahren

Zur objektiven Erfassung bzw. Messung des vorhandenen Speichelflusses werden die Sialometrie, die Untersucher-klassifizierte klinische Bewertung der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) und der Late Effects on Normal Tissues - Subjective Objective Management Analysis (LENT-SOMA) (Tabelle 2, Tabelle 3), sowie die Patienten-klassifizierten Symptome und Lebensqualitätsskalen eingesetzt.

Tabelle 2: Objektive Grade der Xerostomie LENT-SOMA Skala [27]

Grad 1	Normale Feuchtigkeit
Grad 2	Ungenügende Feuchtigkeit/ Speichel
Grad 3	Abwesenheit von Feuchtigkeit, klebriger, visköser Speichel
Grad 4	Abwesenheit von Feuchtigkeit, belegte Mukosa

Tabelle 3: RTOG akute Xerostomie Toxizitätsskala [28]

Grad 0	Keine Veränderung über Messbasis (Bestandsaufnahme)
Grad 1	Milde Mundtrockenheit (leichtverdickter Speichel, leichte geschmackliche Veränderungen –metallisch–, Veränderungen werden nicht reflektiert –ansteigende Flüssigkeitsaufnahme zu Mahlzeiten)
Grad 2	Moderate bis komplette Trockenheit, dicker, klebriger Speichel, merklich veränderter Geschmack
Grad 3	Nicht anwendbar
Grad 4	Akute Speicheldrüsennekrose

Bei der Sialometrie (Messen der Speichelflussrate des Ruhespeichels und des stimulierten Speichels), die meist von spezialisierten Ärzten und Zahnärzten in Zahn- oder HNO-Kliniken durchgeführt, gilt zu beachten, dass erhebliche Diskrepanzen zwischen Flusswerten und subjektiver Wahrnehmung von Mundtrockenheit auftreten können. Die Speicheldrüsenszintigraphie dient als ergänzende Methode und wird in der Nuklearmedizin durchgeführt. Hierbei wird eine radioaktive Substanz gespritzt, die bei funktionstüchtigen Speicheldrüsen in eben diesen wieder zu finden ist. Sind diese jedoch durch eine Strahlentherapie beschädigt wurden, so kann die radioaktive Substanz in diesem Bereich nicht nachgewiesen werden [29]. Daher konnten die Ergebnisse von Studien, die ausschließlich Speichelflussraten mittels Sialometriewerten zur Auswertung angaben, nicht in den Forest Plots dargestellt werden. Diese Messwerte werden als Surrogatparameter bewertet.

1.4.2 Subjektive Messmethoden

Da die Xerostomie subjektiv von den Patienten sehr unterschiedlich empfunden werden kann, verwenden Ärzte und Pflegepersonal oftmals standardisierte Fragen oder Fragenbögen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), um die Beschwerden der Patienten kategorisch einordnen zu können.

1.4.3 Einteilung der Xerostomie Schweregrade

Die Xerostomie wird laut Common Toxicity Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE) vom 14.6.2010 des National Cancer Institutes (NCI) in folgende Schweregrade eingeteilt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Gemeinsame Terminologie der Common Toxicity Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE), 14.6.2010, [30]

Grad	Beschreibung
1: Mild	Symptomatisch (trockener oder dicker Speichel) ohne signifikante Ernährungsveränderungen, unstimulierter Speichelfluss > 0,2 ml/min
2: Moderat	Symptomatische und signifikante orale Aufnahmeveränderungen (z.B.: verstärkte Wasserzufuhr, andere Gleitmittel, Nährstofflimitierte Aufnahme von Püree und weichen, feuchten Speisen); unstimulierter Speichelfluss 0,1 - 0,2 ml/min
3: Schwer	Symptome verursachen Unfähigkeit zur adäquaten oralen lebensnotwendigen Nahrungsaufnahme; intravenöse Flüssigkeitsgabe, Magensonde, oder vollständige parenterale Ernährung; unstimulierter Speichelfluss < 0.1 ml/min
4: Lebensbedrohlich	k. A.
5: Tod	k. A.

Abkürzung: k. A., keine Angaben

2 Zielstellung

Mit Hilfe einer strukturierten Literaturrecherche in vier verschiedenen elektronischen Datenbanken und einer umfassenden Handsuche wurde systematisch Literatur zur Prophylaxe und Therapie der Strahlentherapie induzierten Xerostomie gesucht. Das Ziel dieser Arbeit bestand in der methodischen Zusammenfassung und klinischen Bewertung der vorhandenen Literatur, der metaanalytischen Zusammenfassung von Effektschätzern zur supportiven Wirksamkeit und der graphischen Veranschaulichung in Forest Plots. Die aufgearbeitete Evidenz der randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) diente als Basis für die Erstellung der Empfehlungen und Statements des Teilkapitels „Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie – Xerostomie“ der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“. Die Evidenz zu folgenden, in der ersten Konferenz, dem „Kick-off-Meeting“ (01.03.2013) konsentierten Schlüsselfragen wurde systematisch gesucht und anschließend bewertet:

1. Welche Risikofaktoren gibt es für das Auftreten/den Schweregrad der Xerostomie?
2. Welche Substanzen oder Maßnahmen sind wirksam zur Prophylaxe der Strahlentherapie induzierten Xerostomie?
3. Welche Substanzen oder Maßnahmen sind wirksam zur Therapie der Strahlentherapie induzierten Xerostomie?

3 Methoden

3.1 Querschnittsleitlinie zur Supportiven Therapie

Die Entwicklung qualitativ hochwertiger evidenzbasierter Leitlinien (S3-Leitlinien) erfolgt innerhalb des Leitlinienprogramms Onkologie. Dieses Leitlinienprogramm Onkologie wird als Initiative der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe sowie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) gefördert. Im Zeitraum von Januar 2013 bis Mai 2016 wurde die internationale Querschnittsleitlinie zur Supportivtherapie erstellt. Dieses Projekt wurde durch das Leitlinienprogramm Onkologie während der Erstellung unterstützt und unter dem Mandat der Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) sowie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO) verwirklicht. Die Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ wurde unter Leitung von Frau Prof. Dr. med. Karin Jordan in Halle koordiniert. Im S3-Leitlinienprozess wurden zehn relevante Themen bearbeitet, die durch die Mandatsgebenden Fachgesellschaften ausgewählt wurden.

1. Tumortherapie induzierte Anämie
2. Tumortherapie induzierte Neutropenie mit granulopoetischen Wachstumsfaktoren
3. Tumortherapie induzierte Nausea und Emesis
4. Tumortherapie induzierte Diarrhoe
5. Orale Mucositis durch systemische Tumortherapie
6. Tumortherapie induzierte Hauttoxizität
7. Neurotoxizität – Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN)
8. Ossäre Komplikationen
9. Paravasate
10. Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie

Ein wichtiger Faktor für das S3-Leitlinienprojekt stellte die Zusammenarbeit mit den 51 Mandatsträgern und Experten der relevanten Fachgesellschaften und Arbeitsgruppen (Tabelle 5 und Tabelle 6) sowie den Vertretern von Patientenorganisationen dar.

Tabelle 5: Auflistung der beteiligten Fachgesellschaften der S3-Leitlinie

Fachgesellschaften
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e. V. (DGCH)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie (DGOP)
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V. (DGOOC)
Deutsche Gesellschaft für Osteologie e. V. (DGO)
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V. (DGRW)
Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie
Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Osteoonkologische Gesellschaft (DOG)
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
Deutsche Schmerzgesellschaft (DGSS)
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (OeGHO)
Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SGMO)

Tabelle 6: Auflistung der beteiligten Arbeitsgemeinschaften, Verbände und Organisationen der S3-Leitlinie

Arbeitsgemeinschaften/Verbände/Organisationen
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) und Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie (OPH)
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin (APM)
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie (PRiO)
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) und Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
Berufsverband der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen (BNHO)
Berufsverband deutscher Strahlentherapeuten e.V. (BVDST)
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie - Viszeralchirurgie (CAO-V)
Haus der Krebs-Selbsthilfe
Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)
Neuro-Onkologische Arbeitsgemeinschaft (NOA)
Zentralverband der Physiotherapeuten/ Krankengymnasten (ZVK)

In einer ersten Konferenz wurden von den Mandatsträgern Schlüsselfragen für einzelne Themen abgestimmt und die Art der Evidenzaufbereitung (de novo Recherche, Leitlinienadaption oder Expertenkonsens) festgelegt. Im Rahmen von zwei Konsensuskonferenzen wurden die zuvor in den Arbeitsgruppen erarbeiteten evidenz- oder konsensbasierten Empfehlungen und Statements konsentiert. Ein starker Konsens lag bei einer Konsensfindung > 95 % der Teilnehmer vor, bei ≤ 95 % der Zustimmung durch die Teilnehmer ein Konsens und betrug die Zustimmung < 75 % der Teilnehmer so bestand kein Konsens. Daraus folgte die Umformulierung der Empfehlung bzw. des Statements, um zu einer Verabschiedung dieser zu gelangen. Die Entscheidung über die Vergabe des Empfehlungsgrades war abhängig von der methodisch aufgearbeiteten Evidenz sowie von klinisch relevanten Gesichtspunkten, die zu diskutieren waren. Anschließend wurde die Empfehlungsstärke festgelegt (Tabelle 7) und der Empfehlungsgrad angegeben [31].

Tabelle 7: Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	starke Empfehlung	soll / soll nicht
B	Empfehlung	sollte / sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann erwogen werden / kann verzichtet werden

Die folgende systematische Übersichtsarbeit mit dem Thema „Systematische Übersichtsarbeit zur Prophylaxe und Therapie Strahlentherapie induzierte Xerostomie bei onkologischen PatientInnen“ war als de novo Recherche Grundlage für das Kapitel „Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie – Xerostomie“.

Die methodische Verfahrensweise basiert auf dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0, sowie auf den Studien für das Messinstrument AMSTAR von Shea et al. und dem PRISMA Statement von Moher et al. [32-34].

3.2 Auswahlkriterien für den Einschluss der Studien

3.2.1 Studientypen

In die systematische Übersichtsarbeit wurden randomisiert kontrollierte Studien eingeschlossen, da sie das hochgradig beste Studiendesign und somit das höchste Evidenzlevel widerspiegeln [35, 36]. Diese Studien schließen prophylaktisch und therapeutisch relevante Interventionen zur Behandlung von Strahlentherapie induzierter Xerostomie ein. Zusätzlich wurden Studien, die im Cross-over Design durchgeführt wurden, in diese Arbeit eingeschlossen. Alle integrierten Studien wurden nur als Volltextartikel verwendet. Die Suche beschränkte sich auf englisch- und deutschsprachig publizierte Studien.

3.2.2 Studienteilnehmer

Für die Übersichtsarbeit wurden Studien gewählt, die Patienten (≥ 18 Jahre) mit unterschiedlich lokalisierten Kopf-Hals-Tumoren (vorwiegend Plattenepithelkarzinome im Bereich der Mundhöhle, des Pharynx, des Larynx und der Nasennebenhöhle) und unterschiedlichen Erkrankungsstadien einschließen. Sie erhielten eine Strahlendosis von 18 bis 75 Gy sowie Interventionen zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung von Strahlentherapie induzierter Xerostomie.

3.2.3 Interventionen

Die Auswahl der Studien konzentrierte sich auf jene, die die Behandlung von Xerostomie im Vergleich zu Placebo, einer anderen Intervention oder keiner Intervention thematisierten.

Interventionen waren medikamentöse supportive Therapien wie Amifostin, Pilocarpin, Betanechol, Cevimelin, sowie die Anwendungen Akupunktur, Speichelersatzmittel, operative Speicheldrüsenverlagerung, Oxygenierung sowie unterschiedliche Bestrahlungstechniken (IMRT, 3D-cRT, 2D-RT).

3.2.4 Endpunkte

Im folgenden Kapitel werden die primären und sekundären Endpunkte (Outcome) der eingeschlossen Studien aufgelistet (Tabelle 8).

Tabelle 8: Darstellung der primären und sekundären Endpunkte der ausgewerteten Studien

	Primärer Studienendpunkt	**Sekundärer Studienendpunkt**
Prophylaxe	Inzidenz der akuten und chronischen Xerostomie (NCI-Grading) Schweregrad der Xerostomie	Gesamt- und Krankheitsfreies Überleben, lokoregionale Kontrolle, Lebensqualität (QoL), Schwierigkeiten beim Essen, Sprechen und Schlafen Auftreten von Rötungen und Toxizität
Therapie	Therapieansprechen	Gesamt- und Krankheitsfreies Überleben, Lebensqualität, Nebenwirkungen (via Lent Soma), Messung von unstimulierten und stimulierten Speichelflussraten

3.3 Auswahlkriterien für den Ausschluss von Studien

Aus der systematischen Übersichtsarbeit wurden alle Fall-Kontroll-Studien, Tierstudien, Beobachtungsstudien und Studien, in denen Studienteilnehmer ≤ 18 Jahre teilnahmen, ausgeschlossen.

3.4 Literaturrecherche und Aufbau der Suchstrategie

3.4.1 Elektronische Literatursuche

Die Suche nach randomisiert kontrollierten Studien wurde in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- CENTRAL; Cochrane Central Register of Controlled Trials der Cochrane Library bis 06/2014 (durchsucht am 19.06.2014 von Frau PD Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt)
- MEDLINE über OVID bis 06/2014 (durchsucht am 19.06.2014 von Frau PD Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt)
- MEDLINE über PUBMED bis 10/2015 (durchsucht am 06.08.2014, danach Update-Suche von der Doktorandin Josephine Werner)

Im Vorfeld der systematischen Suche wurde eine Suchstrategie von zwei Medizinern (Frau Prof. Dr. med Karin Jordan, Frau Dr. med. Franziska Jahn), einer Methodikerin (PD Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt) und der Doktorandin zusammen erarbeitet (Anlage 1 Suchstrategien). Für die Erstellung der Suchstrategie wurden Schlüsselbegriffe und Schlagworte zum Studiendesign, den Varianten möglicher Prophylaxe- und Therapiebezeichnungen sowie den Symptombeschreibungen erfasst. Die Suche in der Meta-Datenbank Pubmed erfolgte im Zeitraum von 1985 bis zum August 2014. Parallel dazu erfolgte eine Suche mit denselben Suchbegriffen in CENTRAL und Medline über Ovid durch die Methodikerin für denselben Zeitraum. Die Suchergebnisse wurden im Literaturverwaltungsprogramm Endnote zusammengeführt und auf Duplikate überprüft. Zudem wurden die Referenzlisten der ausgewählten Studien auf weitere wichtige RCTs überprüft. Eine Update-Recherche erfolgt am 20.01.2016. Es wurden weitere drei Studien gefunden. Insgesamt wurden 49 Studien der Übersichtsarbeit zugeführt.

3.4.2 Handsuche in ausgewählten Journalen

Zusätzlich wurde mit einer Handsuche im “Journal of Clinical Oncology”, “The Lancet Oncology”, “Supportive Care in Cancer”, “Annals of Oncology” und “Journal of the National Cancer Institute” nach Studien im Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2015 gesucht, die die Kriterien der Suchstrategie erfüllen.

3.4.3 Auswahl relevanter Studien

Nach Ende des Suchlaufes und der Einarbeitung der gefundenen Studien in das Literaturverwaltungsprogramms Endnote erfolgte eine Vorselektion anhand von Titel und Abstract auf die Zugehörigkeit zum Thema der Strahlentherapie induzierten Xerostomie. Ein zweites Titel-Abstract-Screening der ausgewählten Studien erfolgte durch eine Medizinerin (Frau Dr. med. Franziska Jahn). Die ausgewählten Studien wurden dann unabhängig voneinander von Frau Dr. med. Franziska Jahn, Frau Dr. med. Dorothea Riesenbeck und Josephine Werner auf die Einschlusskriterien gescreent. Traten Unstimmigkeiten beim Einschluss oder Ausschluss von Studien auf, so wurden diese Studien gemeinsam diskutiert. Zu allen veröffentlichten Studien, die in die Übersichtsarbeit eingeschlossen werden sollten, wurden die Volltexte gesucht. Waren diese nicht frei im Netz oder über unser oder ein externes Bibliothekssystem zu bestellen, wurden gegebenenfalls die Autoren kontaktiert. So konnten alle für relevant erachteten Studien im Volltext aufgenommen werden.

3.5 Datensammlung und Bewertung

3.5.1 Datenextraktion und Analyse der Studien

Nach dem ersten und zweiten Screening wurden die wesentlichen Studiendaten vor der Auswertung in die entsprechenden Evidenztabellen übertragen. Die Evidenztabellen befinden sich im Anhang (Anlage 2 und 3). Die Vorlage für die Evidenztabellen wurde durch das Leitlinienprogramm Onkologie vorbereitet. Die Unterteilung der Studien in den Evidenztabellen erfolgte nach Prophylaxe und Therapie.

Inhaltlich wurden die Tabellen in zehn Spalten gegliedert, um die entsprechenden Informationen der Studien klar, logisch und einfach ersichtlich darzustellen. Extrahiert wurden Informationen zu folgenden Punkten:

- Referenz (Autor, Jahr, Journal)
- Studientyp (mono- vs. multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Studienarme, Fallzahl n, Land, Zeitraum)
- Patientenmerkmale (Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX/CTX)
- Intervention (Fallzahl n, Beschreibung der präventiven/therapeutischen Maßnahme)
- Kontrolle (Fallzahl n, Beschreibung der präventiven/therapeutischen Maßnahme)
- Zielgrößen (Primäre und Sekundäre Endpunkte)
- Ergebnisse an den Endpunkten
- Zusammenfassung
- Finanzierung
- Evidenzstufe (nach Oxford/ SIGN [36], Kommentare)

Nach der Vervollständigung dieser Tabellen wurden sie von drei unabhängigen Personen Frau Dr. med. Dorothea Riesenbeck, Frau Dr. med. Franziska Jahn und Frau PD Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt auf Vollständigkeit der Daten überprüft.

3.5.2 Charakterisierung der Evidenzstufen der auszuwertenden Studien

In den Empfehlungen des Onkologischen Leitlinienprogrammes wird für die evidenzbasierten Empfehlungen das Evidenzlevel angegeben und daher die hier untersuchten Studien eingestuft. Dazu wurden die Centre for Evidence-based Medicinelevels (CEBM) and Scottish Intercollegiate Guidelines Networklevels (SIGN) verwendet [36] (Anlage 4 und 5). Das Oxford Center für Evidenzbasierte Medizin – Level of Evidence (03/2009)- unterteilt die Evidenzstufen in 1a bis 1c, 2a bis 2c, 3a bis 3b sowie in die Kategorien 4 und 5. Für RCT und systematische Übersichtsarbeiten gelten die Evidenzstufen 1a bis 1b sowie 2a bis 2b. Wobei das Level 1a für die systematische Reviews mit hoher Homogenität der eingeschlossenen Studien steht.

Hingegen schließt das Level 1b RCTs mit kleinem Konfidenzintervall ein. Die entsprechende Tabelle der OCEBM befindet sich im Anhang [36]. Mit dem Level 2a werden systematische Übersichtsarbeiten mit retrospektiven Studien oder unbehandelten Kontrollgruppen in RCT eingestuft. Sowohl Kohortenstudien als auch RCTs mit geringer Fallzahl (< 50 randomisierte Patienten), geringerer interner Validität oder Nachbeobachtungsraten < 80 % werden vorwiegend dem Level 2b zugewiesen. Die Scottish Intercollegiate Guidelines Networklevels (SIGN) reichen 1^{++} bis 1^{-}, 2^{++} bis 2^{-}, sowie bis zur Kategorie 3 und 4. Die hoch qualitativen Metaanalysen, systematischen Reviews von RCTs, oder die RCTs mit sehr geringem Verzerrungsrisiko werden mit 1^{++} bewertet. Liegen gut durchgeführte Metaanalysen, systematische Reviews von RCTs oder RCTs mit geringem Verzerrungsrisiko vor, so werden diese nach SIGN mit dem Level 1^{+} bewertet. Demnach werden Metaanalysen, systematische Reviews von RCTs oder RCTs mit hohem Verzerrungsrisiko mit 1^{-} bewertet.

Mit der Darlegung der Qualität der Evidenz (Evidenzstärke) werden die Belastbarkeit der Studienergebnisse und damit das Ausmaß an Sicherheit/Unsicherheit des Wissens ausgedrückt. Die Darstellung der Empfehlungsgrade ist Ausdruck des Ergebnisses der Abwägung erwünschter/unerwünschter Konsequenzen alternativer Vorgehensweisen. Somit können Evidenz- und Empfehlungsstärken in begründeten Fällen voneinander abweichen. Eine Begründung anhand der genannten Kriterien der Wertung wurde im Hintergrundtext zur Empfehlung dokumentiert.

3.5.3 Verfahren mit fehlenden Daten

3.5.3.1 Berechnung fehlender Daten

Zur Auswertung metrisch gemessener Endpunkte waren zur Berechnung standardisierte Differenzen, Mittelwerte und die Standardabweichung notwendig. Mit der Formel von Hozo et al. konnten mit vorhandenen Median- und Rangewerten die fehlenden Daten näherungsweise errechnet werden (Formel 1 und 2, a = untere Grenze der Spannweite, b = obere Grenze der Spannweite, m = Median, $\bar{x}$ = Mittelwert einer Stichprobe, s^2 = Varianz) [37]:

$$\bar{x} \approx \frac{a + 2m + b}{4}$$

Formel 1: Berechnung des Mittelwerts $\bar{x}$

$$s^2 \approx \frac{1}{12}\left(\frac{(a-2m+b)^2}{4}+(b-a)^2\right)$$

Formel 2: Berechnung der Standardabweichung s^2

3.5.4 Metaanalysen

Die Datenanalyse erfolgte mit Hilfe des Review Manager (RevMan) Version 5.3 [38]. Zur Darstellung der Effektmaße wurde für die dichotomen Endpunkte das relative Risiko berechnet. Die Voraussetzung dafür waren Häufigkeitsangaben in den eingeschlossenen Studien. Für die kontinuierlichen (metrischen) Endpunkte wurde die Mean difference (MD) berechnet, um den Vergleich von Studien, in denen die Häufigkeit und die Stärke der Xerostomie mit unterschiedlichen Scores quantifiziert wurden, darstellen zu können. Es wurde das Random-Effects-Modell angewendet, welches die Heterogenität und Variabilität der eingeschlossenen Studien zusammenfasst [39]. Innerhalb dieses Modells ist davon auszugehen, dass die Behandlungseffekte der eingeschlossenen Studien sich nicht nur zufallsbedingt unterscheiden, sondern diese Unterschiede durch unterschiedliche Studieneigenschaften bedingt sind. Alle Behandlungseffekte wurden gemeinsam mit den zugehörigen 95 %igen Konfidenzintervallen ermittelt.

Der Behandlungseffekt jeder einzelnen Studie wird im Forest Plot in Form eines Quadrates abgebildet, welches horizontal aufgetragen wird. Anhand der Größe des Quadrates kann der Einfluss der einzelnen Studie innerhalb der Metaanalyse bestimmt werden. Das Konfidenzintervall wird als horizontale Linie, die durch das Quadrat verläuft, dargestellt. Im unteren Teil des Forest Plots wird das Gesamtergebnis der Metaanalyse als Raute beschrieben dargestellt [40]. Die Begrenzungen der Raute auf der rechten und linken Seite kennzeichnen das 95 %ige Konfidenzintervall. Die horizontale Linie repräsentiert den Effekt der Einzelstudien sowie das Gesamtergebnis der Metaanalyse. Die vertikale Linie im Plot kennzeichnet die 1 (mean difference die 0) und bezeichnet die „line of no effect“. Wenn das Ergebnis der Metaanalyse oder das angegebene Konfidenzintervall den Wert 1 (für RRs) bzw. 0 (für Differenzen) schneidet, dann ist in diesem Fall kein Unterschied im Effekt beider Gruppen zu verzeichnen. Weicht der Wert des Behandlungseffektes jedoch von der eins ab (< 1 bzw. 0), liegt der Effekt seitens der Kontrollgruppe, wenn das Ereignis negativ ist. Bei positiven Ereignissen (z.B. Response) steht ein RR > 1 für einen positiven Behandlungseffekt, damit zeigt sich ein Effekt für die Interventionsgruppe.

Die dargestellten Forest Plots sind in Englisch angegeben, da der Review Manager 5.3 verwendet wurde.

3.5.5 Bewertung der Heterogenität

Nach den Empfehlungen des Cochrane Collaboration Handbook wurden die statistische Heterogenität der Studien beurteilt und quantifiziert [39]. Durch die Bestimmung der Gesamtheterogenität konnte überprüft werden, ob die in der Metaanalyse eingeschlossenen Studien zusammengefasst werden könnten. Dafür wurde das statische Heterogenitätsmaß I^2 berechnet, welches den prozentualen Anteil der Variabilität angibt, der nicht aufgrund von Stichprobenfehlern erzeugt wurde [41]. Der Wert des I^2 liegt zwischen 0 % und 100 %. Die Behandlungseffekte werden im Review Manager 5.3 mit dem Chi-Quadrat (χ^2)-Test auf statistische Heterogenität getestet.

Die statistische Heterogenität folgt aus der klinischen und methodischen Heterogenität. Die klinische Heterogenität zeigt auf, ob Unterschiede in den Interventionseffekten (Unterschiede zwischen Patienten, Intervention und Outcome) vorhanden sind, die aufgrund zufälliger Variabilität den Erwartungswert übersteigen. Hingegen zählen zur methodischen Heterogenität die Unterschiede bei der Durchführung der Studien (Studiendesign, Studienqualität, Verzerrungsanfälligkeit) [42, 43].

Das Heterogenitätsmaß I^2 kann laut Cochrane Collaboration Handbook wie folgt interpretiert werden:

0% – 40%: geringe Heterogenität;

30% – 60%: moderate oder mäßige Heterogenität;

50% – 90%: wesentliche Heterogenität;

75% – 100%: beträchtliche Heterogenität

In der Arbeitsgruppe der S3-Leitlinie wurde festgelegt, dass bei einer statistischen Heterogenität von ≥ 75 % von einer starken statistischen Heterogenität ausgegangen wird und die Behandlungseffekte der Einzelstudien nicht in einer Metaanalyse zusammengefasst werden sollen. Diese Vorgehensweise entspricht den GRADE-Empfehlungen für eine Qualitätsbewertung bei in sich nicht konsistenter Studienlage [44].

3.5.6 Bewertung des Verzerrungsrisikos (Risk of Bias) der eingeschlossenen Studien

Im Cochrane Handbuch findet sich eine Klassifizierung der einzelnen Verzerrungsrisiken [32]. Hierzu zählen die Verzerrung durch Selektion der Studienteilnehmer (Selection Bias), in der Durchführung der Studie (Performance Bias), der Erfassung der Endpunkte (Detection Bias), die Vollständigkeit ihrer Erfassung (Attrition Bias) und die Berichtung (Reporting Bias). Sie dienen der Bewertung von systematischen Übersichtsarbeit und den darin eingeschlossenen Studien [32, 45].

Um die Selektionsverzerrung zu verhindern, ist es sinnvoll die Zuweisung zu den Behandlungsgruppen per Zufall festzulegen. Dies kann mittels computergenerierter Verteilung, per Münzwurf, per Losziehung oder per Auslosung erfolgen. Eine verblindete Zuweisung der Behandlungsgruppe (Allocation Concealment) ermöglicht die Zuteilung ohne das Studienpersonal oder die Patienten wissen, welcher Gruppe sie zugeteilt sind. Zur Verminderung einer Verzerrung während der Studiendurchführung werden Studienteilnehmer und Personal verblindet, so dass unbekannt ist, wer die Intervention und wer die Kontrolle erhält. Gleichzeitig wird gewährleistet, dass beide Gruppen dieselbe Aufmerksamkeit erhalten [32]. Zusätzlich kann durch eine Verblindung die Verzerrung der Erfassung der Endpunkte vermindert werden, da somit kein Einfluss auf das Outcome genommen wird. Eine Verzerrung im Bereich der Endpunkterfassung tritt häufig auf. Wenn Patienten die Studienteilnahme abbrechen, so dass die Outcome Daten der Analyse nicht zur Verfügung stehen. Auch eine Berichtungsverzerrung entsteht häufig, da statistisch signifikante Ergebnisse besser publiziert werden und Studien ohne signifikante Ergebnisse häufiger nicht veröffentlicht oder berichtet werden [32, 39]. Die Erstellung von Funnel Plots aus den Effektschätzern der systematisch gesuchten Studien gibt Informationen zu möglichen Publikationsbias. Ein asymmetrisches Bild im Diagramm weist darauf hin, dass die Studien, die negative Ergebnisse oder nicht signifikante Aussagen erhielten, nicht veröffentlicht wurden [46]. Ohne Publikationsbias zeigt sich ein symmetrisches Bild („inverted funnel“), da die Studien mit großen Probandenanzahlen (und kleiner Varianz) in der Regel schnell und hochrangig veröffentlicht werden können und diese den wahren Effekt genauer schätzen bzw. anzeigen können [47]. Allerdings ist für eine Aussagekraft eine Anzahl von mehr als 10 Studien notwendig. Daher wurde in dieser systematischen Übersichtsarbeit auf eine Darstellung eines möglichen Publikationsbias per Funnel Plot verzichtet, da diese bei geringer Studienanzahl kaum interpretierbar sind. Damit kann jedoch in dieser Arbeit ein Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden.

4 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Literatursuche dargestellt und beschrieben, sowie eine Zusammenfassung und Bewertung der relevanten Studien erstellt.

4.1 Beschreibung der Studien

4.1.1 Ergebnisse der Literatursuche

Die systematische Suche in den elektronischen Datenbanken (Pubmed, Medline und Central) ergab eine Gesamtanzahl von 1570 Studien. Nach dem Entfernen der Duplikate ergab sich eine Anzahl von 1367 Studien, die nach relevanten Titeln zum Thema Strahlentherapie induzierte Xerostomie bei KHT gescreent wurden. Es erfolgte eine In- und Out-Kategorisierung, wobei 289 relevante Studien im Titel-Abstract-Screening gesichtet wurden. 319 Studien wurden aufgrund von fehlender Randomisierung, Probandenalter < 18 Jahre, sowie Xerostomie andere Ursache ausgeschlossen. Für die 67 verbliebenen Studien wurden die Volltexte beschafft. In der Update-Recherche wurden noch drei weitere Studien gefunden. Schlussendlich ergab sich ein relevanter Studienpool von 49 Studien, die in dieses systematische Review eingeschlossen wurden. Davon wurden 35 Studien graphisch in Forest Plots dargestellt. Der Ausschluss von 21 Studien lag im Vorliegen eines nicht relevanten Endpunktes, von nicht relevanten Indikationen, der fehlenden Verfügbarkeit von Volltexten oder dem Fehlen wichtiger Informationen innerhalb der Studien begründet. Die Abbildung 1 zeigt die Suchergebnisse im Flussdiagramm (Prismaschema) [34].

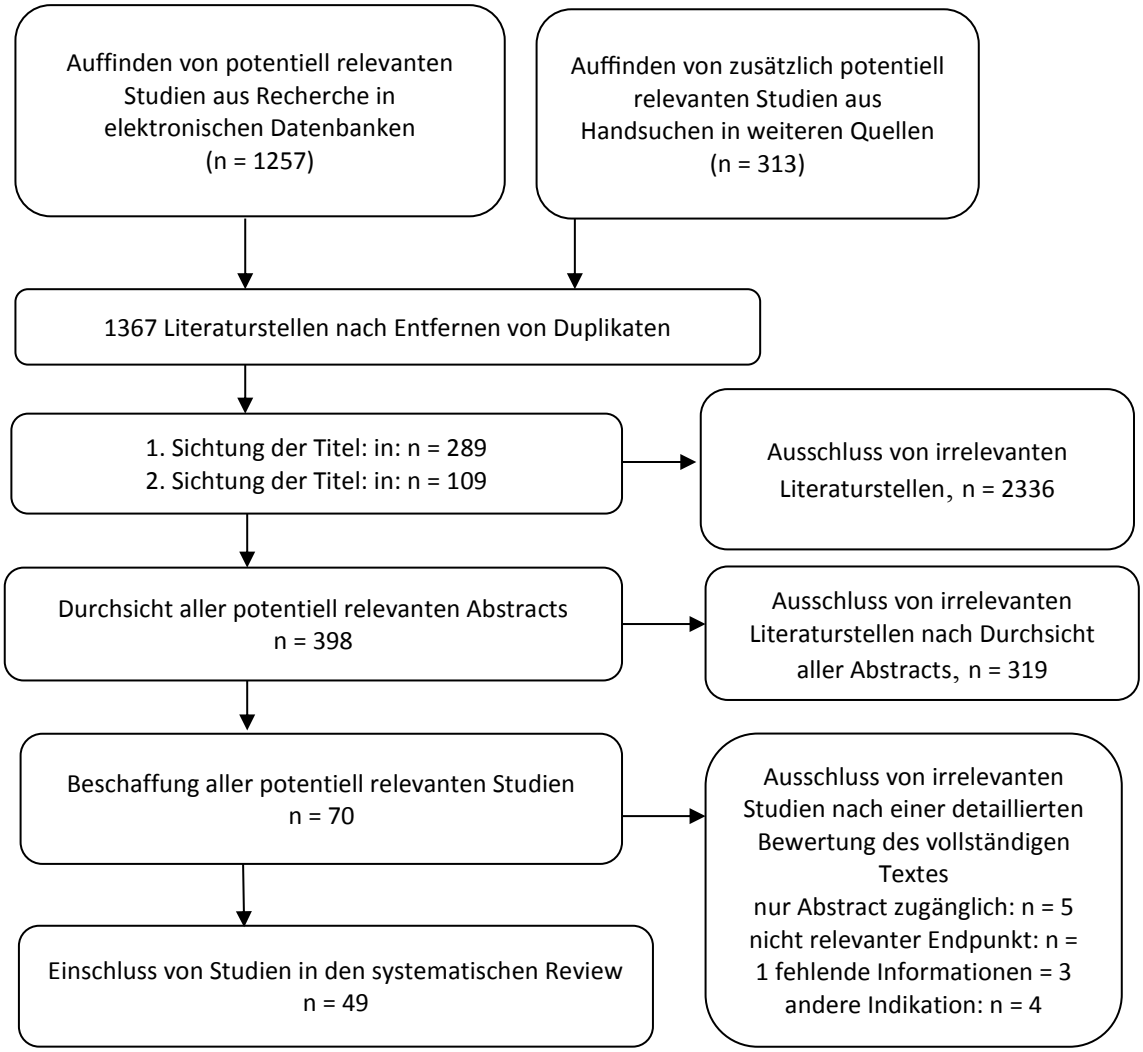

Abbildung 1: Flussdiagramm in Form eines Prisma-Baumes zur Darstellung der Suchergebnisse

4.1.2 Eingeschlossene Studien

Die Basis dieser systematischen Übersichtsarbeit bilden 49 Studien, deren Ergebnisse in den folgenden Kapiteln detailliert und differenziert nach Prävention und Therapie dargestellt sind. In der unten aufgeführten Tabelle 9 und Tabelle 10 sind die eingeschlossenen Studien, geordnet nach den eingesetzten Substanzen zur Prävention und Therapie einer Xerostomie gelistet.

Tabelle 9: Überblick über die eingeschlossenen Studien zur Prophylaxe der Strahlentherapie induzierten Xerostomie

Prophylaxe der Strahlentherapie induzierten Xerostomie	
Amifostin	Antonadou 2002 [48] Bardet 2011 [49] Brizel 2000 [50] Büntzel 2006 [51] Jellema 2006 [52] Vacha 2002 [53] Veerasarn 2006 [54] Wasserman 2005 [55]
Pilocarpin	Burlage 2008 [56] Gornitsky 2004 [57] Haddad 2002 [27] Nyarady 2006 [58] Scarantino 2006 [28] Warde 2002 [59]
Bestrahlungstherapietechniken	Ghosh-Laskar 2015 [24] Gupta 2012 [25] Kam 2007 [60] Lambrecht 2013 [23] Nutting 2012 [26] Pow 2006 [61] Tribius 2013 [62]
Akupunktur	Braga 2011 [63] Meng 2012 [64] Meng 2012b [65]
Operative Speicheldrüsenverlagerung	Jha 2009 [66] Rieger 2012 [67] Zhang 2012 [68] Zhang 2014 [69]
Andere Interventionen: Selen	 Bünztel 2010 [70]
Cumarin/Troxerutin (Venalot Depot)	Grötz 1999 [71]
Bethanechol	Jaguar 2015 [72] Jham 2007 [73]
Cevimelin	Witsell 2012 [74]

Tabelle 10: Überblick über die eingeschlossenen Studien zur Therapie der Strahlentherapie induzierten Xerostomie

Therapie der Strahlentherapie induzierten Xerostomie	
Pilocarpin	Horiot 2000 [75] Johnson 1993 [76] Jacobs 1996 [77] LeVeque 1993 [78] Taweechaisupapong 2006 [79]
Speichelersatzmittel	Andersson 1995 [80] Dirix 2007 [81] Epstein 1999 [82] Momm 2005 [83] Shahdad 2005 [84] Warde 2000 [85]
Akkupunktur	Simcock 2013 [86] Johnstone 2001 [87]
Andere Interventionen: Cevimelin	Chambers 2007 [88]
Hyperthermische Luftbefeuchtung (Vapotherm)	Criswell 2001 [89]
HBO-Therapie	Gerlach 2008 [90]

4.1.3 Ausgeschlossene Studien

Insgesamt 319 Referenzen wurden im Rahmen des Titel-Abstract-Screenings ausgeschlossen, da es entweder experimentelle Studien, Fallberichte, Übersichtsarbeiten/Hintergrundarbeit, nur Abstracts oder Studien, die nicht das Thema radiogene Xerostomie behandelten, sowie Studie, die nicht randomisiert waren und Studien, bei denen relevante Informationen zum Einschluss fehlten, waren. Von 70 Studien wurden die Volltexte gelesen und kategorisch bewertet, wobei 21 Studien in die bereits oben genannten Ausschlusskriterien fielen. In der Tabelle 13 im Anhang befindet sich eine Übersicht der ausgeschlossenen Studien mit den jeweiligen Ausschlusskriterien.

4.2 Charakterisierung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien

4.2.1 Randomisierung und Verblindung

In der systematischen Übersichtsarbeit konnten insgesamt 35 Studien in Forest Plots dargestellt werden. Davon wurden zwei Metaanalysen mit je sechs Studien erstellt. Bei sechs der 49 eingeschlossenen Studien wurde keine Randomisierung beschrieben, jedoch wurden

diese in die systematische Übersichtsarbeit aufgrund ihrer Brisanz zum jeweiligen Thema aufgenommen.

Insgesamt wurden 14 der 49 (28,6 %) randomisierten Studien doppelt-verblindet. Nur in einer Studie wurde für die Medikamentengabe eine Einfach-Verblindung gewählt [80]. Bei vier Studien wurde ein offenes Design gewählt [25, 50, 54]. Bei den anderen 30 Studien wurde keine Aussage über die Verblindung getroffen.

4.3 Interventionseffekte

Die während der systematischen Literaturrecherche gefundenen und eingeschlossenen Studien wurden in zwei Metaanalysen zusammengefasst und in Form von Forest Plots in den folgenden Kapiteln dargestellt. In diesen werden die gepoolten Effektgrößen sichtbar. Weitere Details zu den einzelnen Studien können den Evidenztabellen entnommen werden, die sich im Anhang befinden (Anhang 2 und 3).

4.3.1 Prophylaxe der Strahlentherapie induzierten Xerostomie

4.3.1.1 Amifostin

4.3.1.1.1 Charakteristik und Evidenzbewertung

Amifostin (Ethyol) ist ein anorganischer Wirkstoff (Thiophosphat), welcher zytoprotektiv im gesunden Gewebe agiert [91, 92]. Dieser kann der zytotoxischen Wirkung der Ionisationsstrahlung sowie der Chemotherapie entgegenwirken, so dass Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren unter Bestrahlung verminderte Inzidenzen der Xerostomie aufweisen können.

Zum Einsatz von Amifostin in der Prophylaxe der radiogenen Xerostomie finden sich zahlreiche Arbeiten. Insgesamt wurden acht Studien extrahiert [48-55], die insgesamt 1325 Patienten analysierten und wovon sechs Studien Einschluss in die Metaanalyse fanden. Einige dieser Studien waren offen randomisiert [50, 53-55, 93], zudem wurden verschiedene Dosisstufen und Applikationswege untersucht [52, 94]. Die Studie von Büntzel et al. [51] war die einzige große Doppelblindstudie. Allerdings wurden geringere Amifostindosen als in den anderen Studien verwendet, was den Vergleich schwierig machte. Diese Studie wurde nicht in der Metaanalyse dargestellt.

In der Studie von Antonadou et al. wurden 45 Probanden mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich eingeschlossen. Patienten der Interventionsgruppe (n = 22) erhielten Amifostin i.v. 300 mg/m^2 15-30 Minuten vor Radiochemotherapie Tag eins bis fünf in jeder Woche für sechs bis siebeneinhalb Wochen. Je nach Lokalisierung des Tumors wurden die Gruppen mit einer totalen Bestrahlungsdosis zwischen 60 bis 74 Gray (Gy) mit konventioneller RT mit ^{60}Co Gammastrahlen je 2 Gy pro Fraktion bestrahlt. Dies erfolgte in fünf Fraktionen pro Woche.

[48]. Zusätzlich erhielt sowohl die Interventions- als auch die Kontrollgruppe eine Chemotherapie mit 90 mg/m^2 Carboplatin eine Woche vor jeder RT. Als primärer Endpunkt wurde die Inzidenz der späten Xerostomie ≥ Grad 2 angegeben. Sekundärer Endpunkt stellte die Evaluation der Behandlungsdauer, die hämatologischen Toxizität und das gesamt klinische Outcome und Überleben ohne Erkrankung dar. Die Studie wurde mit dem Evidenzniveau 2b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet.

In der multizentrischen Studie von Bardet et al. wurden 311 Patienten eingeschlossen. Den Patienten der Interventionsgruppe wurde Amifostin i.v. mit einer Dosis von 200 mg/m^2 täglich 3, 15 oder 30 Minuten vor Bestrahlung verabreicht. In der Kontrollgruppe wurde das Amifostin s.c. mit einer Dosis von 500 mg/m^2 täglich 20 bis 60 Minuten vor Bestrahlung gegeben. Die Probanden wurden mit einer fraktionierten Standardbestrahlung (Gesamtdosis von 50 – 70 Gy, 2 Gy/ Fraktion, eine Fraktion/ Tag, fünf Fraktionen/ Woche) behandelt [49]. Für den primären Endpunkt wurde die Inzidenz der späten Xerostomie im ersten Jahr gewählt. Als sekundärer Endpunkt wurden Compliance, Dosisreduktion durch akute Toxizität, Hypotonie, akuter Schmerz, Hautrötungen erfasst. Die Studie wurde mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet.

In der Studie Brizel et al. wurden 315 Patienten rekrutiert, von denen 12 randomisierte Patienten ausgeschlossen wurden, die niemals eine Behandlung oder ein Follow-up erhielten. In der Interventionsgruppe bekamen die Patienten (n = 153) eine tägliche i.v. Amifostingabe von 200 mg/m^2 15 bis 30 Minuten vor RT (1x/ d, 1,8 bis 2,0 Gy/ Fraktion, Gesamtdosis von 50 bis 70 Gy). Patienten der Kontrollgruppe (n = 150) wurden ohne Amifostin zu erhalten, bestrahlt. Da diese Studie nicht verblindet wurde, erhielt sie das Evidenzniveau 2b (CEBM) und 1- (SIGN).

Jellema et al. stellten in ihrer dreiarmigen Studie die Interventionsgruppe (n = 61) mit zwei Amifostindosen der Kontrollgruppe (n = 30) ohne Amifostingabe gegenüber. Eine Hälfte der Probanden (n = 31) der Interventionsgruppe wurde mit einer Amifostindosis von 200 mg/m^2 dreimal pro Woche und der andere Teil (n = 30) mit einer täglichen Amifostindosis von 200 mg/m^2 fünfmal wöchentlich behandelt. Die Studie ist nicht verblindet und nicht Placebo-kontrolliert und wurde daher mit dem Evidenzniveau von 2b (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

Vacha et al. untersuchten bei insgesamt 56 Patienten mit Kopf- und Halstumor (Hypopharynx- oder Larynxkarzinom) die Wirkung von 250 mg/m^2 Amifostin täglich vor jeder Radiochemotherapie. Patienten der Kontrollgruppe erhielten nur die Radiochemotherapie. Als primärer Endpunkt wurde die akute Xerostomie betrachtet. Als sekundären Endpunkt wurden der Karnofsky Performance Status, das Körpergewicht, die Nebenwirkungen und die Alopezie

erfasst. Trotz der exakten Dosisangabe an den Parotiden wurde das Evidenzniveau, aufgrund der kleinen Probandenzahl mit dem Evidenzniveau von 2b (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

Veerasarn et al. schlossen insgesamt 67 Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen ein. Alle Patienten erhielten eine Gesamtbestrahlung von 66 bis 70 Gy, bei postoperativer Bestrahlung wurde eine reduziertere Dosis von 50 bis 60 Gy verwendet. Bei beiden Strahlentherapien wurde konventionell mit 2 Gy/ Fraktion bestrahlt. Der Studiengruppe wurden 200 mg/m^2 Amifostin verdünnt mit 50 ml normalem Speichel verabreicht. Aufgrund der geringen Patientenanzahl und der nicht verblindeten Studie wurde das Evidenzniveau 2b (CEBM) und 1- (SIGN) gewählt.

Bei den Patienten der Studie von Wasserman et al. handelte es sich um die identische Population der Studie von Brizel et al. In der Studie von Wasserman wurden lediglich andere Endpunkte berichtet. Primärer Endpunkt war die chronische Xerostomie (≥ Grad 2) zu den Zeitpunkten 12, 18 und 24 Monate. Die Faktoren unstimulierter Speichelfluss > 0,1 g, stimulierter Speichelfluss > 0,1 g wurden als sekundäre Endpunkte festgelegt. Da die Studie nicht Placebo-kontrolliert und nicht verblindet wurde, erhielt sie das Evidenzniveau 2b (CEBM) und 1- (SIGN).

4.3.1.1.2 Ergebnisvorstellung

Die Strahlentherapie induzierte Xerostomie bei Patienten mit KHT trat signifikant vermindert in der Interventionsgruppe (RR: 1,65; 95 % KI: 1,34 – 2,03) gegenüber der Kontrollgruppe auf, die kein Amifostin erhielt, sowohl bei Radiochemotherapie als auch bei alleiniger Radiotherapie. Die Metaanalyse der gewählten Studien wies eine geringe Heterogenität (I^2 = 21 %) auf, sodass die Studien gepoolt werden konnten. Die Studien wurden in zwei Subgruppen unterteilt, um die Heterogenität der Studien mit gleichen Bestrahlungstherapien für die Patienten separat überprüfen zu können (Radiochemotherapie, alleinige Radiotherapie).

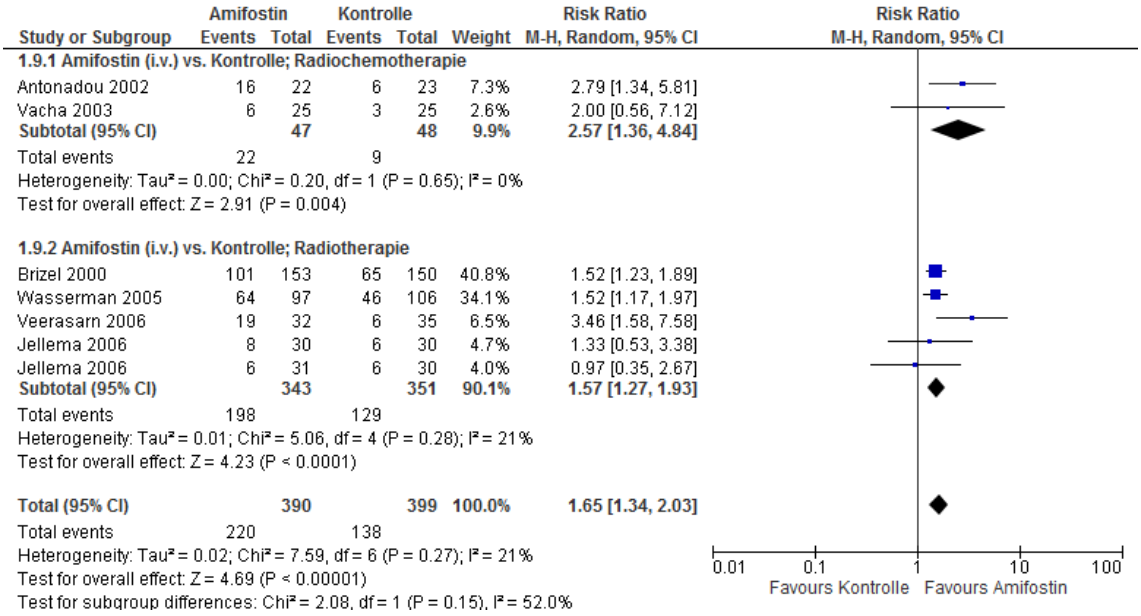

Abbildung 2: Forest Plot zum Auftreten der Strahlentherapie induzierten Xerostomie bei Patienten mit Kopf- Hals-Karzinomen nach prophylaktischer Gabe von Amifostin

In der Studie von Bardet et al. konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der subkutanen und der intravenösen Applikation von Amifostin (RR:1,10; 95 % KI: 0,97–1,24) bezüglich der Strahlentherapie induzierten Xerostomie festgestellt werden. Die Inzidenz der Xerostomie Grad ≥ 2 war in der Gruppe, die Amifostin subkutan verabreicht bekamen, nach einem Jahr signifikant höher. Dieser Effekt war im zweiten und dritten Jahr des Follow-up nicht darstellbar.

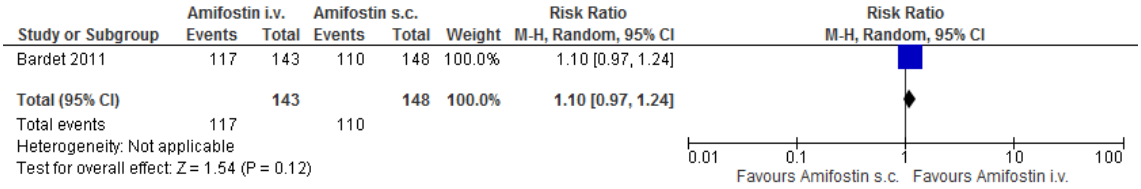

Abbildung 3: Vergleich subkutaner vs. intravenöser Gabe von Amifostin zur Prävention der Xerostomie Grad > 2

4.3.1.2 Pilocarpin

4.3.1.2.1 Charakteristik und Evidenzbewertung

Der Wirkstoff Pilocarpin ist ein muscarinerger und acetylcholinerger Agonist, der die Speichelproduktion der großen Speicheldrüsen *Glandula parotis, Glandula submandibularis* und *Glandula sublingualis* anregt.

In die Analyse wurden sechs Arbeiten mit insgesamt 729 Patienten aufgenommen, wovon vier Studien graphisch in Forest Plots dargestellt werden konnten [27, 57-59]. Die Behandlungseffekte der Ergebnisse stellen sich widersprüchlich dar.

Die größte Studie stellte dabei die Arbeit von Scarantino 2006 dar [28]. In diese wurden 249 Patienten eingeschlossen. Das Studiendesign war prospektiv, randomisiert, doppelblind und Placebo-kontrolliert. Alle Patienten wurden mit einer totalen Dosis von ≥ 50 Gy bestrahlt. Die Probanden der Interventionsgruppe erhielten 5 mg Pilocarpin viermal täglich, entsprechend erhielt die Kontrollgruppe ein Placebo. Als primärer Endpunkt wurde die Effizienz des Pilocarpins gewählt, die über sialometrische Messungen bestimmt wurde. Die Sialometrie wurde vor Beginn und am Ende der Radiotherapie, sowie drei bis sechs Monate nach der RT durchgeführt. Die Evidenz dieser Studie wurde mit 1b (CEBM) und 1++ (SIGN) bewertet. Sie wurde nicht in die Metaanalyse eingeschlossen, da die gewählte Messmethode nicht mit den anderen Studien verglichen werden konnte.

In der Studie von Burlage et al. (2008, n = 169) [56] erhielt die Interventionsgruppe 5 mg Pilocarpin in Form von Tabletten viermal täglich verabreicht. Die Kontrollgruppe erhielt nach dem gleichen Applikationsmuster ein Placebo. Die durchschnittliche Bestrahlungsdosis der Parotiden lag bei der Kontrollgruppe bei 39,6 (SD = 14,9) Gy und bei der Interventionsgruppe bei 40,9 (SD = 14,0) Gy. Der primäre objektive Endpunkt dieser Studie war die PFCP (parotid flow rate complication probability), die die Schädigungswahrscheinlichkeit der Parotiden bzw. des Speichelflusses (PFCP) durch die Strahlentherapie darstellt. Sie definiert die Reduktion des Speichelflusses < 25 % bezogen auf die Speichelflussrate zu Beginn [56]. Der sekundäre Endpunkt umfasste die LENT-SOMA Skala sowie die von den Patienten bewertete Xerostomie Skala. Diese Studie wurde mit 1b (CEBM) und 1+++ (SIGN) bewertet. Aufgrund des gewählten primären Studienendpunktes wurde die Studie nicht mit in die Metaanalyse eingeschlossen.

Die folgenden vier Studien wurden in der systematischen Übersichtsarbeit graphisch in Forest Plots dargestellt. In der Studie von Gornitsky et al. (2004, 2b, n = 58) wurden die Patienten in zwei gleich große Gruppen zu je 29 Probanden geteilt [57]. In der ersten Studienphase erhielt die Interventionsgruppe während der Radiotherapie fünfmal täglich 5 mg Pilocarpin während sie in der zweiten Studienphase nur viermal täglich 5 mg Pilocarpin verabreicht bekam. Identische Applikationen wurden der Kontrollgruppe als Placebo verabreicht. Als primärer Endpunkt wurde das Level der Speicheldrüsenfunktion (SGF) über den SAXON Test bewertet. Aufgrund der geringen Studienteilnehmerzahl wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 2b (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

Zur Prävention der Strahlentherapie induzierten Xerostomie wurde bei Haddad et al. [27] Pilocarpin Hydrochlorid als 5 mg Kapsel dreimal täglich der Interventionsgruppe mit Beginn der Radiotherapie bis drei Monate nach Beendigung der Radiotherapie verabreicht. Die Kontrollgruppe erhielt ein entsprechendes Placebo. Beide Ohrspeicheldrüsen *glandis parotis* befanden sich im Bestrahlungsfeld und wurden mit einer minimalen Dosis von 40 Gy bestrahlt.

Die Studie wurde aufgrund der kleinen Patientenzahl und der hohen Drop-out Rate mit dem Evidenzniveau 2b (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

Die prospektive, randomisierte Studie von Nyarady et al. 2006 untersuchte ebenfalls die Prophylaxe der Strahlentherapie induzierten Xerostomie mit Hilfe einer Pilocarpin Behandlung [58]. Die Interventionsgruppe (n = 33) erhielt dreimal täglich 5 mg orales Pilocarpin, das von Beginn der Radiotherapie über eine Dauer von 12 Wochen verabreicht wurde. Die Kontrollgruppe erhielt dieselbe Applikation, jedoch nur innerhalb der letzten sechs Wochen der Radiotherapie. Als primäre Endpunkte definierten Nyarady et al. den Speichelfluss und die verschiedene Komponenten, gemessen über eine visuelle Analogskala (VAS), die den Schweregrad der verschiedenen Komponenten einer Xerostomie misst. Dazu gehören: Gesamt- und tägliche Xerostomie und die Möglichkeit zu schlafen, zu sprechen und zu schlucken. Alle Patienten wurden mit 60 Gy mit einer wöchentlichen 10 Gy Fraktion für sechs Wochen bestrahlt. Aufgrund der kleinen Probandenzahl, der fehlenden Verblindung und mangelhafter Informationen zur Radiotherapie wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 2b (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

Auch Warde et al. (2002) untersuchten in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie die Prophylaxe der Xerostomie bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren durch die Behandlung mit Pilocarpin [59]. Patienten der Interventionsgruppe nahmen 5 mg Pilocarpin in Form von Tabletten dreimal täglich zu sich. Patienten der Kontrollgruppe wurde ein Placebo verabreicht. Die Einnahme erfolgte von Beginn der RT bis einen Monat nach RT Behandlung. Der Schweregrad der Xerostomie, angegeben über eine lineare Analogskala (LASA), wurde als primärer Studienendpunkt gewählt. Die Studie wurde mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet.

4.3.1.2.2 Ergebnisvorstellung

In den Studien von Haddad et al. 2002 und Nyarady et al. 2006 [27, 58] konnte ein signifikant positiver Effekt auf die Endpunkte der subjektiven Scores festgestellt werden.

Innerhalb der Probandengruppe, die während der Radiotherapie das Pilocarpin verabreicht bekam, konnte ein statistisch verbesserter Speichelfluss erzielt und somit der Patientenkomfort gegenüber der Patientengruppe, bei der nach Radiotherapie die Pilocarpingabe erfolgte, verbessert werden (MD: 14,4; 95 % KI: 5,09–23,71). Es zeigt sich, dass unter Gabe des Pilocarpins während der Strahlentherapie ein gesteigerter Speichelfluss, verminderte Nebenwirkungen durch Xerostomie und eine verbesserte Lebensqualität erzielt werden konnten [58].

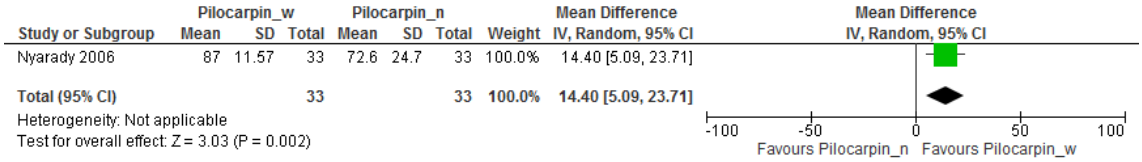

Abbildung 4: Einfluss der Pilocarpingabe vor oder während Radiotherapie auf den Speichelfluss bei Patienten mit Kopf-und Halstumoren und ausgebildeter Xerostomie

Die Probanden der Interventionsgruppe in der Studie von Haddad et al. wiesen geringere subjektive Xerostomie VAS Werte gegenüber der Placebogruppe auf. Somit sind die Gruppen statistisch signifikant unterschiedlich (MD: -16,70; 95 % KI: -30,41–(-2,99). Die Gruppe wies für den objektiven LENT-SOMA Score ebenfalls signifikante Unterschiede auf. Die subjektiven und objektiven Scores korrelieren zusätzlich positiv miteinander (p = 0,01).

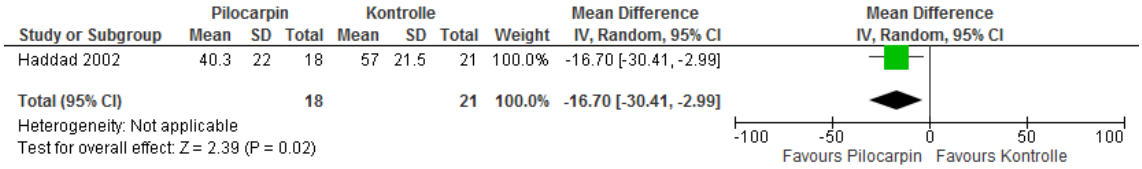

Abbildung 5: Inzidenz der subjektiven Xerostomie bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren nach Gabe von Pilocarpin

Gornitsky et al. konnte keinen Effekt der Prophylaxe mit Pilocarpin auf den Speichelfluss und die subjektiven Parameter nachweisen. Nach der ersten Studienphase konnte in der Interventionsgruppe eine geringfügige Verminderung der oralen Beschwerden gezeigt werden, was im Forest Plots durch die Verschiebung zu Gunsten von Pilocarpin sichtbar ist. Jedoch konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen in der derselben Studienphase bezogen auf die Xerostomie gezeigt werden (MD: 13,30; 95 % KI: -1,65–28,25). Die Patienten berichteten einzig von einer Verbesserung der Lebensqualität sowie von geringeren oralen Beschwerden [57].

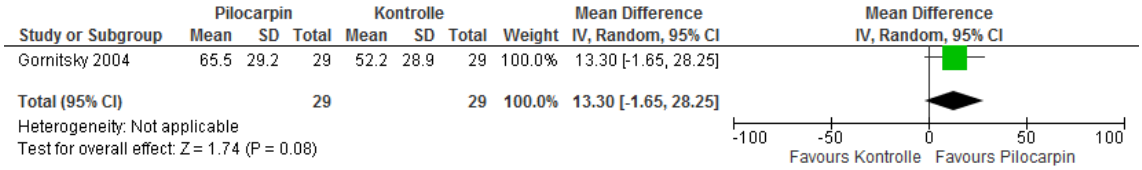

Abbildung 6: Erste Studienphase – Inzidenz der oralen Xerostomie unter prophylaktischer Pilocarpin-behandlung und Radiotherapie

Ausschließlich in der zweiten Studienphase konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu Gunsten der mit Pilocarpin behandelten Probanden bezüglich Xerostomie und Schleimhautschmerz verzeichnet werden (MD: 19,60; 95% KI: 4,54–34,66).

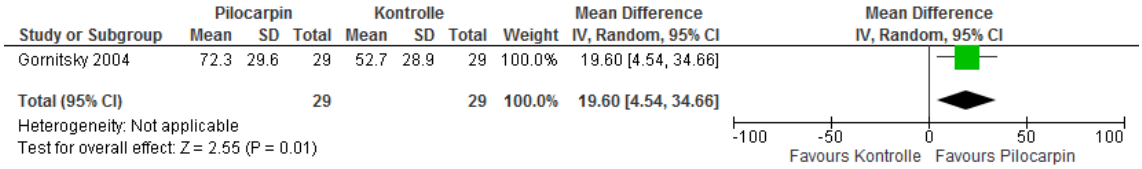

Abbildung 7: Zweite Studienphase – Inzidenz der oralen Xerostomie unter prophylaktischer Pilocarpinbehandlung und Radiotherapie

Warde et al. hingegen konnte keinen signifikanten Vorteil der Prophylaxe mit Pilocapin bezogen auf den RTOG-Schweregrad oder die verschiedenen subjektiven Parameter finden. Es zeigten sich keine Verbesserungen innerhalb der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (MD: 1,30; 95 % KI: -9,43–12,03) [59].

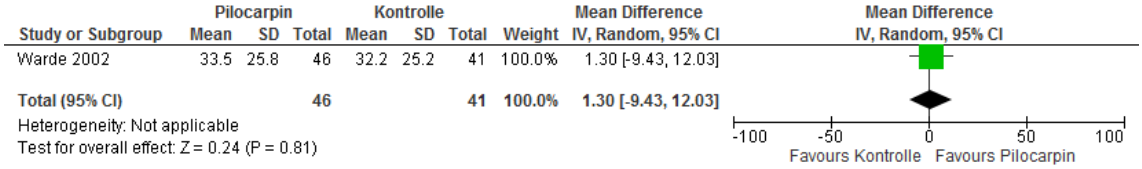

Abbildung 8: Auftreten einer radiogenen Xerostomie nach prophylaktischer oraler Pilocarpin-applikation versus Placebo

In der Studie von Scarantino 2006 konnte nur ein signifikanter Unterschied für den unstimulierten Speichelfluss im Vergleich zum stimulierten Speichelfluss bei Patienten unter Pilocarpingabe verzeichnet werden. Jedoch konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Lebensqualität gezeigt werden.

Burlage et al. untersuchten nicht nur die MPD, sondern gleichzeitig die Dosis an den *Glandis submandibularis* in beiden Studienarmen. Es erwies sich, dass das Ergebnis der Sialometrie nach zwölf Monaten signifikant besser in der Pilocarpingruppe war. Das Auftreten der Xerostomie nach LENT-SOMA konnte ausschließlich in der Patientengruppe mit > 40 Gy MPD ein tendenzieller Unterschied gezeigt werden. Bei geringerer Strahlendosis stellte sich hingegen kein Unterschied ein. Die Sialometrie wird in dieser Arbeit als Surrogatparameter angesehen und wurde daher nicht in einem Forest Plot dargestellt.

4.3.1.3 Akupunktur

4.3.1.3.1 Charakteristik und Evidenzbewertung

Akupunktur gilt als Teilgebiet der traditionellen chinesischen Medizin. Mit Hilfe der Akupunkturtherapie kann das Nervensystem beeinflusst sowie die Prozesse und Wahrnehmung von Schmerzsignalen verändert werden. Akupunktur wird bereits erfolgreich für verschiedene dentale Konditionen verwendet [95].

Für den Einsatz der Akupunktur in der Prophylaxe der radiogenen Xerostomie wurden drei Studien gefunden und ausgewertet [63-65].

In der Studie von Braga et al. wurde nur eine kleine Probandengruppe von je 12 Teilnehmern eingeschlossen. Diese wurden mit > 5000 cGy bestrahlt, die in 33 bis 35 Sessions mit je 1800–2000 cGy fünfmal täglich ausgeführt wurden [63]. Die präventive Akupunkturgruppe erhielt vor und während der Bestrahlung Akupunkturbehandlungen. Die Kontrollgruppe erhielt zu keinem Zeitpunkt Akupunkturbehandlungen. Die Akupunkturpunkte wurden nach den Regeln der traditionellen chinesischen Medizin und der orthodoxen westlichen Medizin lokal (ST-3, ST-4, ST-5, ST-6, ST-7, GB-2, SI-19, TB-21), distal (LI-4, LI-11, LR-3, ST-36, KI-3, KI-5, GV-20), und aurikular (Shen-Men-Punkt, Zentrales Nervensystem, Neurovegetatives System, Niere, Milz, Pankreas und Mund) gewählt. Die Nadeln wurden 0,5 bis 2,0 cm tief in die Haut eingeführt. Als primäre Endpunkte wurden die Speichelflussraten (RSFR, SSFR) definiert. Aufgrund der kleinen Probandenzahl und der fehlenden Verblindung wurde die Studie mit 3b (CEBM) und 2- (SIGN) bewertet.

Es wurden zwei weitere Studien Meng et al. 2012 (a) und Meng et al. 2012 (b) gefunden und bewertet [64, 65]. In der ersten Studie wurden insgesamt 86 Probanden eingeschlossen und randomisiert [64]. Die Probanden der Interventionsgruppe wurden dreimal pro Woche bestrahlt und erhielten zusätzlich eine Akutpunkturbehandlung. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe erhielten keine Akupunktur und keine präventiven Standardmaßnahmen gegen das Auftreten der Xerostomie. Da die Studie nicht verblindet wurde, wurde sie mit 2b (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

Die zweite Studie von Meng et al. (2012) war ebenfalls randomisiert, aber zusätzlich verblindet [65]. Die Interventionsgruppe erhielt eine Akupunkturbehandlung der korrekten Punkte. Die Kontrollgruppe erhielt eine Akupunkturbehandlung der Punkte, die keinen Einfluss auf die Inzidenz der Xerostomie nehmen (Scheinakupunktur). Den Endpunkten wurden subjektive und sialometrische Ergebnisse zugeordnet. Untersucht wurden insgesamt nur 23 Patienten, daher wurde die Arbeit mit 2b (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

In allen drei Studien erfolgte die Durchführung der Akupunktur durch einen Experten mit jahrelanger Erfahrung.

4.3.1.3.2 Ergebnisvorstellung

Die Arbeit von Braga et al. (2011) randomisierte unverblindet Akupunktur gegen eine Kontrollgruppe [63]. In dieser Studie fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen Akupunktur und Kontrolle in den subjektiven Parametern zugunsten der Akupunkturgruppe (MD: -34,80; 95 % KI: -67,76–(-1,84). In dieser Arbeit wurden auch sialometrische Daten untersucht, die ebenfalls signifikant höhere durchschnittliche RSFR und SSFR Werte in der

Interventionsgruppe darstellten und somit zeigen, dass die Speicheldrüsen wieder vermehrt Speichel produzieren.

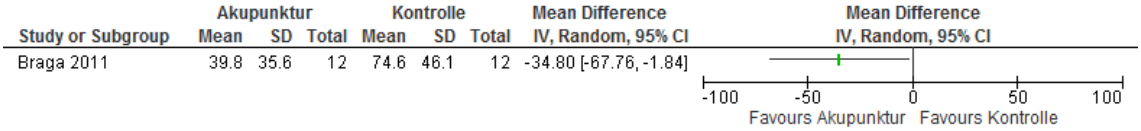

Abbildung 9: Prophylaktische Behandlung der radiogenen Xerostomie durch Akutpunkturtherapie

Bezüglich des Auftretens der Strahlentherapie induzierten Xerostomie konnten Meng et al. in ihrer ersten Studie einen signifikanten Unterschied zu Gunsten der Interventionsgruppe (RR: 2,03; 95 % KI: 1,34–3,08) verzeichnet (Abbildung 10). Nach Woche 11 und sechs Monate später wiesen signifikant weniger Patienten der Akupunkturgruppe einen Xerostomie Score > 30 auf als in der Kontrollgruppe ohne Akupunktur [64].

In der zweiten Arbeit von Meng et al. zeigte sich ein signifikant positiver Effekt der Akupunktur auf die subjektiv berichteten Parameter (RR: 8,73; 95 % KI: 1,29–59,00), nicht jedoch auf den Speichelfluss (Abbildung 10) [65].

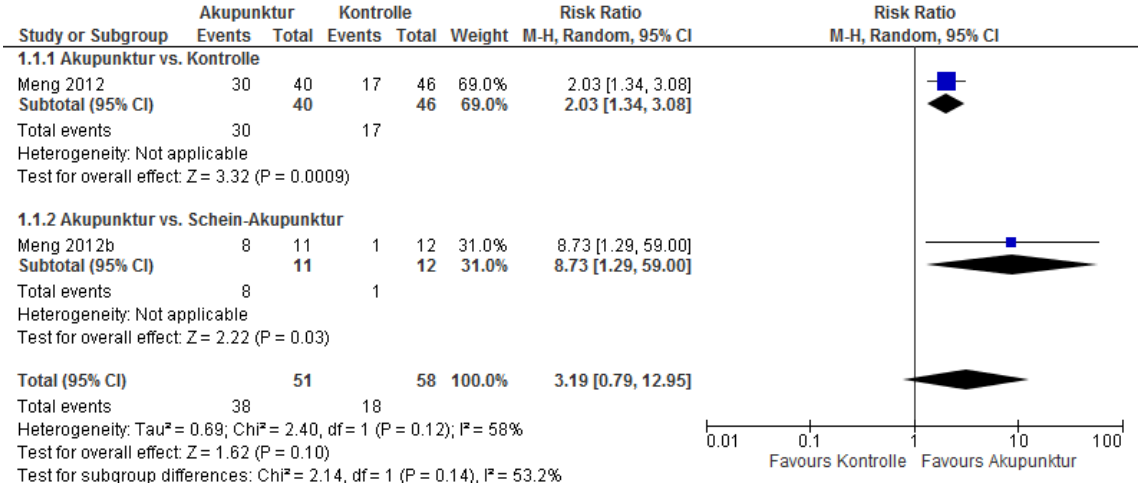

Abbildung 10: Einfluss der prophylaktischen Akkupunkturbehandlung auf die Inzidenz der Strahlentherapie induzierten Xerostomie bei Patienten mit Kopf-und Halstumoren

4.3.1.4 Operative Speicheldrüsenverlagerung

4.3.1.4.1 Charakteristika und Evidenzbewertung

Die Speicheldrüsenverlagerung dient dem Schutz dieser vor den Folgen einer Strahlentherapie. Der operative Eingriff dauert etwa 45 Minuten [96]. Durch den Erhalt der Speicheldrüsenfunktion kann das Auftreten der radiogenen Xerostomie verhindert werden. Es liegen randomisierte Studien zu diesem Thema vor, jedoch sind sie nicht verblindet designt.

Insgesamt fanden sich vier Publikationen [66-69], wovon zwei Studie in der systematische Übersichtsarbeit graphisch im Forest Plot dargestellt werden konnten [66, 69].

In der Studie von Jha et al. wurden die Patienten der Interventionsgruppe (n = 42), die eine Speicheldrüsenverlagerung erhielten gegen die Kontrollgruppe (n = 55), die 5 mg Pilocarpin viermal täglich verabreicht bekamen, randomisiert [66]. Als primärer Endpunkt wurde die Speicheldrüsenfunktion nach sechs, 12 und 24 Monaten ermittelt. Die Studie wurde mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

Mit demselben Kollektiv der Studie von Jha (2009) führte Rieger im Jahr 2012 ebenfalls eine Studie bezüglich der operativen Speicheldrüsenverlagerung durch, jedoch mit anderen Endpunkten. Rieger et al. wählten als primären Endpunkt die Sprachverständlichkeit, die Möglichkeit zu Schlucken bei Vorbehandlung, welche er nach einem, sechs und 12 Monaten kontrollierte [67]. 36 Patienten erhielten eine Speicheldrüsenverlagerung und 33 Patienten erhielten eine Applikation von 5 mg Pilocarpin viermal täglich. Diese Studie erhielt eine Evidenzbewertung von 1b (CEBM) und 1+ (SIGN).

Zhang et al. verglichen in ihrer Studie die Interventionsgruppe (n = 24), die einer operative Speicheldrüsenverlagerung unterzogen wurde und die Kontrollgruppe (n = 14) ohne Behandlung [68]. In dieser Studie wurde als primärer Endpunkt die Speicheldrüsenflussrate betrachtet. Die Studie wurde aufgrund der geringen Probandenzahl mit 2b (CEBM) und 2+ (SIGN) bewertet.

In der Studie von Zhang et al. wurden 65 Probanden in zwei Studiengruppen randomisiert eingeschlossen [69]. Bei den Patienten der Intervention (n = 32) wurden vor der Bestrahlung die Speicheldrüsen verlagert. Bei der Kontrollgruppe (n = 33) wurde kein operativer Eingriff durchgeführt. Der primäre Endpunkt wurde die Inzidenz der Xerostomie Grad ≥ 2 nach drei, sechs, 12 und 60 Monaten definiert. Die Studie wurde mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1- (CEBM) bewertet.

4.3.1.4.2 Ergebnisdarstellung

Bezüglich der Inzidenz der radiogenen Xerostomie konnte die Studie von Jha (2009) zeigen, dass die Transplantation versus der prophylaktischen Gabe von Pilocarpin signifikant besser abschnitt (RR: 1,96; 95 % KI: 1,14–3,38) [66].

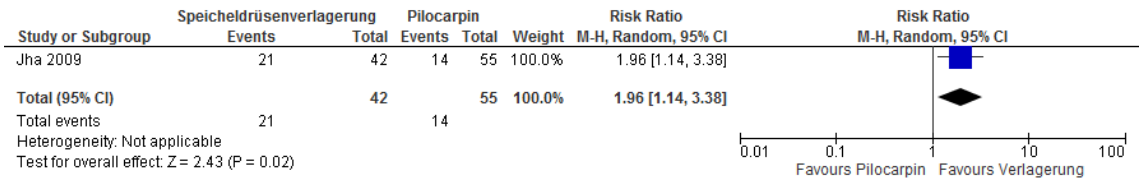

Abbildung 11: Operative Speicheldrüsenverlagerung zur Prophylaxe der Strahlentherapie induzierten Xerostomie

Rieger et al. konnten mit ihrem Subkolletiv der Jha Studie signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen an den Endpunkten Schlucken und Lebensqualität analysieren [66, 67], allerdings keinen positiven Effekt für eine Verbesserung der Sprache der Patienten, die einer Speicheldrüsenverlagerung unterzogen wurden. Im Gegensatz zur Interventionsgruppe hatte die Kontrollgruppe, die Pilocarpin verabreicht bekam, bessere Werte beim Schlucken und für den Score der Lebensqualität.

Zwei Jahre nach der Bestrahlung verzeichnete Zhang et al. bei 92 % der Patienten nur noch eine sehr geringe oder keine Inzidenz der Xerostomie [68]. Des Weiteren bewies er in seiner Studie, dass die verlagerten Speicheldrüsen keine Einschränkung in ihrer Funktion aufwiesen. Hierdurch verbesserte sich die Lebensqualität der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Die Probanden der Interventionsgruppe zeigten sechs Monate nach der Radiotherapie eine signifikant niedrigere Inzidenz der Xerostomie Grad ≥ 2 verglichen zur Kontrollgruppe (RR: 2,01; 95 % KI: 1,29-3,15). Diese geringere Inzidenz zeigte sich ebenso nach 12 und 60 Monaten nach der Radiotherapie. Proportional zum Zeitverlauf verbesserten sich die Symptome der Xerostomie.

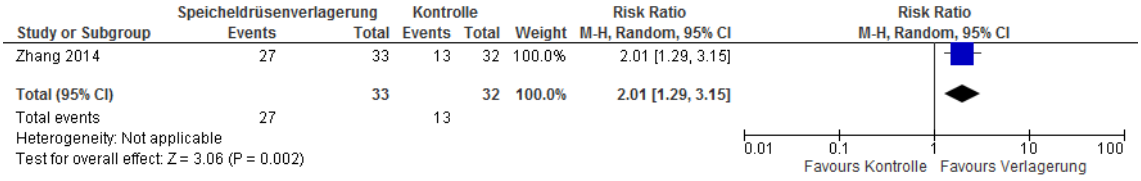

Abbildung 12: verminderte Inzidenz der radiogenen Xerostomie Grad ≥ 2 durch die operative Speicheldrüsenverlagerung 6 Monate nach der Radiotherapie

4.3.1.5 Bestrahlungstechnik

4.3.1.5.1 Charakteristik und Evidenzbewertung

Mit Hilfe der IMRT ist es möglich die Bestrahlungsdosis an den Parotiden zu verringern, ohne dabei das Zielvolumen kompromittieren zu müssen. Somit können auch die großen und kleinen Speicheldrüsen im Rachenraum geschont werden.

Es wurden sieben Studien gefunden [23-26, 60-62]. Die Behandlungseffekte aus sechs Studien konnten in einer Metaanalyse zusammengefasst werden [23-26, 60, 62].

Ghosh-Laskar et al. (2015) untersuchten in ihrer Studie den Einfluss zweier Bestrahlungstechniken auf die Inzidenz der Xerostomie [24]. Insgesamt wurden 60 Probanden in die Studie eingeschlossen, wovon 29 Probanden der Interventionsgruppe und 30 Probanden der Kontrollgruppe zugeordnet wurden. Die Interventionsgruppe wurde mit der 3D-Strahlentherapie und die Kontrollgruppe mit der IMRT behandelt. Primärer Endpunkt war die Inzidenz der Xerostomie acht Wochen nach der Radiotherapie. Als sekundäre Endpunkte wurden die lokoregionale Kontrolle, das Rückfallmuster, die Lebensqualität, die späte

Toxizitätsbewertung und das Gesamtüberleben definiert. Die Studie wurde mit der Evidenz 1b (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

In der Studie von Gupta et al. (2012) wurde die Radiotherapietechnik 3D-cRT gegen die IMRT verglichen [25]. Insgesamt nahmen 60 Probanden mit HNC an dieser randomisierten und nicht verblindeten Studie teil. Die Teilnehmer der Interventionsgruppe (n = 28) erhielten zwei- bis dreimal in sequenziellen Phasen eine Gesamtdosis von 70 Gy in 35 Fraktionen über sieben Wochen hinweg. Die Kontrollgruppe (n = 32) wurde mit 60 Gy und 54 Gy in 30 Fraktionen im Zeitraum von sechs Wochen behandelt. Die Studie wurde mit der Evidenz 1b (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

Bei Kam et al. (2007) wurden 56 Patienten eingeschlossen, die in der Interventionsgruppe IMRT (n = 28; MPD 32,2 Gy) versus der Kontrollgruppe Standardbestrahlung 2D (n = 28; MPD 61,5 Gy) prospektiv randomisiert wurden [60]. Die Studie wurde nicht verblindet durchgeführt und daher mit der Evidenz 2b (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

Nach Einführung der IMRT werteten Lambrecht et al. (2013) retrospektiv 245 Patienten aus, die in der Interventionsgruppe mit MPD 44 Gy versus 65 Gy bestrahlt wurden [23]. Die akute und späte Xerostomie, die mittels RTOG bestimmt wurde, definiert den primären Endpunkt dieser Studie. Aufgrund der retrospektiven Analyse wurde die Studie mit 3a (CEBM) und 2+ (SIGN) bewertet.

Tribius et al. führten eine prospektive Analyse mit 114 Probanden, die mit IMRT bestrahlt wurden, durch [62]. Die Unterscheidung der Gruppen erfolgte nach den Parametern der MPD, wobei bei der Interventionsgruppe beide Speicheldrüsen mit < 26 Gy und bei der Kontrollgruppe nur eine Parotide mit < 26 Gy bestrahlt wurde. Als primärer Studienendpunkt wurde die Inzidenz der radiogenen Xerostomie erfasst. Aufgrund der fehlenden Verblindung wurde die Studie mit der Evidenz 2b (CEBM) und 2++ (SIGN) bewertet.

In der Studie von Nutting et al. wurden die Probanden randomisiert in eine Interventionsgruppe (n = 47) mit IMRT und eine Kontrollgruppe (n = 47), die eine konventionelle (2D-RT) Radiotherapie erhielten, aufgeteilt [26]. Die Auswertung der Inzidenz der Xerostomie Grad ≥ 2 während der Behandlung erfolgte über LENT-SOMA und RTOG. Als primären Endpunkt erfasste die Studie die Rate an Patienten, die eine Xerostomie Grad ≥ 2 innerhalb der 12 Monate nach Radiotherapie aufwiesen. Aufgrund des kleinen Kollektivs und der fehlenden Verblindung wurde diese Studie mit 2b (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

In einer weiteren prospektiv randomisierten Studie verglichen Pow et al. (2006) ebenfalls die IMRT (n = 24) und die konventionelle Strahlenbehandlung (n = 21) miteinander [61]. Als Studienendpunkte erfassten sie die Speichelflussraten über die Sialometrie (primär) und die Lebensqualität (sekundär). Da die Sialometrie in dieser Arbeit als Surrogatparameter definiert

wurde, wurde diese Studie nicht in einem Forest Plot dargestellt. Wegen einer hohen Anzahl von Drop-outs, der kleinen Probandenzahl und der fehlenden Verblindung wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 2b (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

4.3.1.5.2 Ergebnisdarstellung

Die Studien [23-26, 60, 62] wiesen durchgängig eine signifikant geringere Quote der Xerostomie bei niedrigerer Bestrahlungsdosis an den Parotiden auf. Keine der Studien erbrachte einen Nachteil in Bezug auf die Tumorkontrolle.

In der Studie von Kam et al. betrug die Inzidenz der Strahlentherapie induzierten Xerostomie nach RTOG II-IV in der Interventionsgruppe 46,4 % versus 85,7 % in der Kontrollgruppe [60]. Somit zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (RR: 3,40; 95 % KI: 1,46–7,94). Unter einer Xerostomie des Schweregrads RTOG ≥ 2 litten in der Interventionsgruppe 23 % der Patienten und 68 % in der Kontrollgruppe. Allerdings traten in der Studie deutliche Gruppenunterschiede auf. So waren sowohl einzelne klinische Parameter als auch die Nachbeobachtungszeit (NBZ) signifikant unterschiedlich. Diese betrug bei der IMRT 35 Monate, verglichen mit 68 Monaten im konventionellen Arm. 35 Monate Nachbeobachtungszeit erscheinen zunächst als ausreichend lang. Dennoch sind unterschiedlich lange NBZ der beiden Studienarme problematisch, da die Ereignisse über den Gesamtzeitraum erfasst wurden und die Patienten mit kürzerer NBZ eine geringere Wahrscheinlichkeit besitzen, dass das Zielereignis bei ihnen eintritt gegenüber den Patienten mit längerer NBZ. Dadurch kann es zu Fehlinterpretationen über mögliche kausale Zusammenhänge kommen.

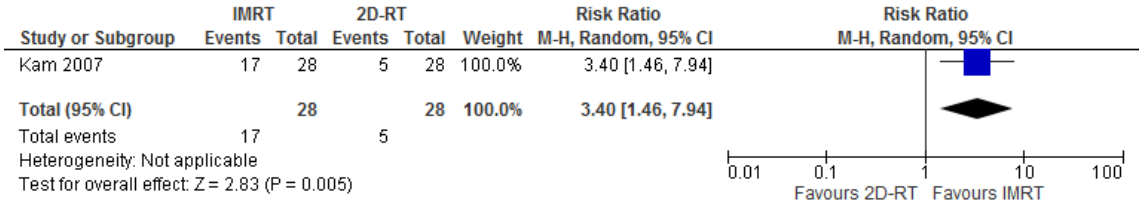

Abbildung 13: Inzidenz der radiogenen Xerostomie bei der prophylaktischen Behandlung mit IMRT versus zweidimensionale konventioneller Radiotherapie

In der Metaanalyse konnten die Studien von Ghosh-Laskar et al., Gupta et al., Lambrecht et al. und Nutting et al. gepoolt werden. Die Inzidenz der radiogenen Xerostomie zeigte sich im Gruppenvergleich IMRT versus konventioneller dreidimensionaler Radiotherapie signifikant unterschiedlich (RR: 2,14, 95 % KI: 1,75-2,62). In der Studie von Ghosh-Laskar et al. [24] war die Inzidenz der Xerostomie Grad ≥ 2 acht Wochen nach der prophylaktischen Bestrahlungstherapie signifikant geringer in der IMRT verglichen zur 3D-cRT (24 % vs. 53 %; RR: 2,23; 95 % KI: 1,07-4,66). Ebenso zeigten sich im Follow-up signifikant weniger Patienten mit einer Grad ≥ 2 Xerostomie.

Bei Gupta et al. (2012) konnte bezüglich der Speicheldrüsentoxizität nach RTOG Grad ≥ 2 ein signifikant positiver Effekt auf Seiten der IMRT versus 3D-cRT verzeichnet werden. Auch bei der späten Xerostomie zeigte die Studie eine signifikant verminderte Inzidenz bei Patienten, die mit IMRT behandelt wurden (RR: 2,10; 95 % KI: 1,29–3,41)[25].

Ähnlich Ergebnisse konnten Lambrecht et al. in ihrer Studie nachweisen (RR: 2,44; 95 % KI: 1,81–3,29) [23].

Nutting et al. legten dar, dass die Xerostomie Grad ≥ 2 nach 12 Monaten in der Interventionsgruppe signifikant geringer war als in der Kontrollgruppe (RR: 1,75; 95 % KI: 1,21–2,54). Zu beiden Messzeitpunkten (12 und 24 Monate) gab es signifikante Vorteile bezogen auf die Wiederherstellung des Speichelflusses bei der Prophylaxe mit IMRT [26].

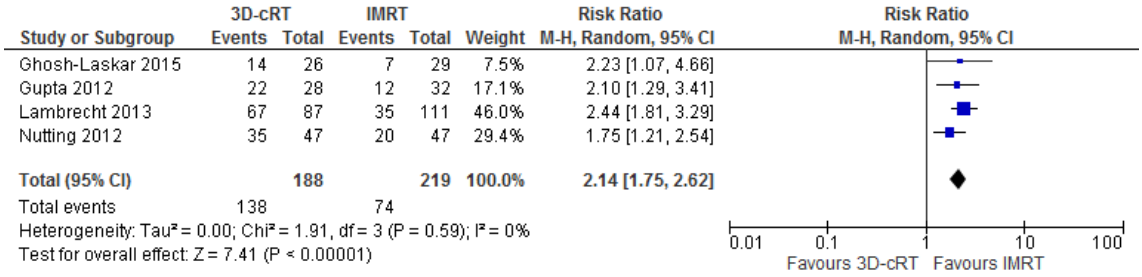

Abbildung 14: Inzidenz der radiogenen Xerostomie unter prophylaktischer Verwendung der IMRT versus 3D- RT

Tribius et al. erfassten in ihrer Studie eine höhere Signifikanz bei Patienten, die kein Anzeichen von Xerostomie aufwiesen, wenn beide Parotiden geschont werden konnten (36 % vs. 15 %; RR: 2,38; 95 % KI: 1,19–4,78) [62].

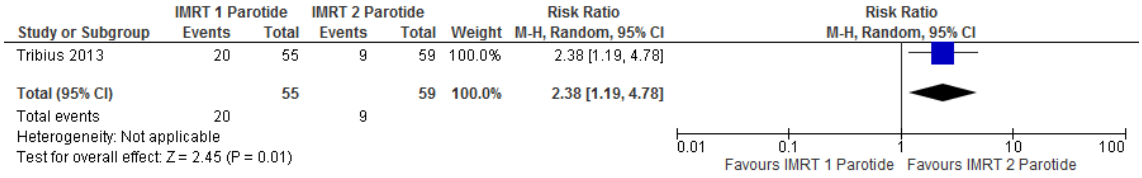

Abbildung 15: Inzidenz der radiogenen Xerostomie bei der prophylaktischen Behandlung mit IMRT unter Schonung einer Parotide versus zwei Parotiden

12 Monate nach der Radiotherapie zeigten 88 % der Patienten, die an der Studie von Pow et al. teilnahmen eine Remission bezüglich ihrer Krebserkrankung [61]. In der IMRT Gruppe wiesen 50 % (SWS) und 83 % (SPS) der Patienten mindestens 25 % der Speichelflussraten auf. Dies konnten in der Gruppe der konventionellen Radiotherapie nur bei 4,8 % (SWS) und 9,5 % (SPS) der Patienten nachgewiesen werden. Somit war deutlich sichtbar, dass die Bestrahlungstechnik IMRT einen positiven Einfluss auf die Inzidenz der radiogenen Xerostomie hatte. Trotzdem traten Mundtrockenheit und klebriger Speichel in beiden Gruppen auf. Allerdings kam es in der IMRT Gruppe zu wesentlichen Verbesserungen über die Zeit, was

einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Probanden hatte. Aufgrund des Surrogatparameters Sialometrie wurde die Studie nicht im Forest Plot dargestellt.

4.3.1.6 Weitere Interventionen

4.3.1.6.1 Charakteristik und Evidenzbewertung

Selen ist ein Spurenelement und dient als essentieller Nährstoff im menschlichen Körper wichtigen biologischen Funktionen. Weiterhin ist es ein Element zur ROS (reaktive Sauerstoffspezies) Detoxifizierung, das das endogene System aktiviert und stimuliert [97]. Für die Prophylaxe der Xerostomie mit einer Selensubstitution wurde eine Studie gefunden und ausgewertet [70]. In der Studie von Büntzel et al. (2010) erhielten 22 Probanden der Interventionsgruppe 500 µg Selen während der RT und 300 µg Selen an Tagen ohne RT [70]. Die Kontrollgruppe blieb ohne jegliche Selensubstitution. Als primärer Studienendpunkt wurde die Inzidenz der Xerostomie erfasst. Da die Studie weder verblindet noch Placebo-kontrolliert durchgeführt wurde und sie aufgrund der fehlenden Rekrutierung abgebrochen werden musste, wurde sie mit 2c (CEBM) und 2+ (SIGN) bewertet.

Cumarin und Troxerutin vermindern die Leukozytenadhäsion und gleichzeitig die Aggregation der Thrombozyten, zusätzlich fördern sie den Kapillardurchfluss [71]. Es wurde eine Studie von Grötz et al. (1999) gefunden und ausgewertet. Grötz et al. randomisierten Probanden, die mit durchschnittlich 60 Gy bestrahlt wurden [71]. Die Teilnehmer der Interventionsgruppe (n = 11) erhielten dreimal zwei Dragees (a 15 mg Cumarin und 90 mg Troxerutin pro Dragee) eine Woche vor der RT. Die Applikation wurde über das Ende der RT vier Wochen fortgesetzt. Die Sialometrie, die Speicheldrüsenfunktion (Szintigraphie) und die klinische Bewertung des früheren Strahlenfolgenausmaßes (RTOG-Score) wurden erfasst. Die Studie wurde mit einer sehr kleinen Probandenzahl durchgeführt und daher mit der Evidenz von 2b (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

Bethanechol wirkt aufgrund seiner parasympathomimetischen Eigenschaften auf die cholinergen Rezeptoren, somit erhöht es den Tonus des Ösophasgus. Zudem beeinflusst es den Speichelfluss positiv [72]. Zur Prävention der Strahlentherapie induzierten Xerostomie mit dem Wirkstoff Bethanechol wurden 2 Studien gefunden. In der randomisierten Phase-III-Studie von Jham et al. (2007) [73] wurde der Interventionsgruppe (n = 22) 25 mg orales Bethanechol (Liberan®) dreimal täglich verabreicht. Hingegen erhielt die Kontrollgruppe (n = 21) künstlichen Speichel (OralBalance®). Als primärer Endpunkt wurde die Mundtrockenheit über eine subjektive visuelle Analogskala definiert. Die Studie wurde nicht doppelt verblindet, mit einer kleinen Probandenzahl durchgeführt und wies eine höhere Drop-out Rate auf. Daher wurde sie mit dem Evidenzniveau 2b (CEBM) und 2- (SIGN) bewertet.

In der Studie von Jaguar et al. (2015) wurden insgesamt 97 Patienten eingeschlossen, die randomisiert auf zwei Gruppen verteilt wurden [72]. Die Interventionsgruppe (n = 48) erhielt täglich zweimal 25 mg Bethanechol, hingegen erhielt die Kontrollgruppe (n = 49) ein Placebo in gleicher Applikationsform. In beiden Gruppen wurde je ein Teil der Patienten mit KHT entweder mit 3D-cRT oder IMRT behandelt. Der primäre Endpunkt in dieser Studie war das Verhältnis der Patienten mit Xerostomie Grad ≥ 2. Als sekundärer Endpunkt wurden die stimulierte und unstimulierte Gesamtspeichelflussrate gewählt. Diese Studie wurde mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet.

Für die prophylaktische Behandlung der radiogenen Xerostomie mit Cevimelin wurde eine Studie gefunden und ausgewertet [74]. Cevimelin ist ein Acetylcholinderivat, das eine Affinität für M1 und M3 Muscarinrezeptoren besitzt und somit starken Einfluss auf das Speichel- und Tränendrüsenepithel hat [98]. Die Randomisierung der Probanden erfolgte in eine Interventionsgruppe (n = 28), die dreimal täglich 30 mg orales Cevimelin für sechs Wochen erhielt und in eine Kontrollgruppe (n = 26), der ein Placebo in derselben Applikationsform verabreicht wurde. Witsell et al. (2012) legten als primären Studienendpunkt den OHIP-49 Gesamtscore fest. Die Evidenz der Studie wurde aufgrund der kleinen Zahl der Studienteilnehmer innerhalb der acht teilnehmenden Studienzentren mit 2b (CEBM) und 1- (SIGN) bewertet.

4.3.1.6.2 Ergebnisdarstellung

In der Studie von Büntzel et al. (2010, n = 39, Zeitraum von sechs Jahren, abgebrochen) fand sich kein signifikanter Effekt der Selensubstitution auf die Inzidenz der Xerostomie (RR: 1,07; 95% KI: 0,77–1,49), sondern lediglich eine Tendenz zu geringerem Geschmacksverlust und Dysphagie [70]. Die Studie wurde aufgrund fehlender Rekrutierung von Patienten vorzeitig abgebrochen.

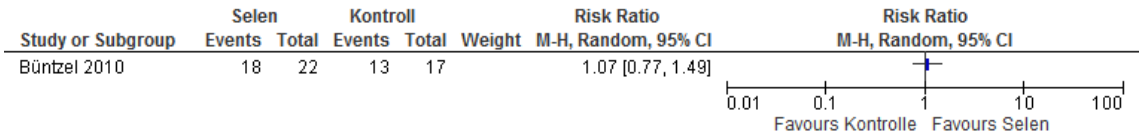

Abbildung 16: Inzidenz der radiogenen Xerostomie unter prophylaktischer Selensubstitution

Grötz et al. konnten mit ihrer Studie zeigen, dass die Wirksamkeit von Cumarin/Troxerutin sialometrisch und szintigraphisch eine geringere Funktionseinschränkung der Speicheldrüsen in der Interventionsgruppe gegenüber der Placebogruppe aufwies. In beiden Gruppen zeigten sich Nebenwirkungen der frühen Strahlenwirkung, so beispielsweise Hautrötungen und Nausea. Sie stellten fest, dass Sialometrie zur Beurteilung früher Strahlenfolgen nicht geeignet ist [71].

In der Studie von Jham et al. konnte gezeigt werden, dass die WRS Werte in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe waren [73]. Bei der Sialometrie zeigte der Speichelfluss am Bestrahlungsende signifikant bessere Werte. Mit Hilfe des VAS konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen dargestellt werden (MD: -0,78; 95 % KI: -1,96-0,40). Nur zum letzten Zeitpunkt (8-40 Wochen nach RT) wurden signifikante Unterschiede bezogen auf den Speichelfluss zwischen den Gruppen beobachtet (MD: -1,44; 95 % KI: -2,68–(-0,20)).

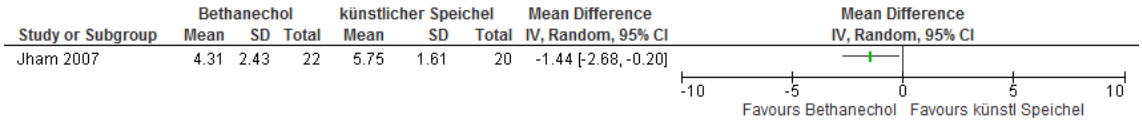

Abbildung 17: Auftreten der Mundtrockenheit unter prophylaktischer Behandlung mit Bethanechol

In einer zweiten Studie zu Bethanechol von Jaguar et al. zeigte sich, dass unter prophylaktischer Behandlung mit Bethanechol die Patienten mit KHT signifikant geringere Inzidenzen der Xerostomie Grad 2 und 3 aufweisen, verglichen zu den Patienten der Kontrollgruppe (RR: 2,04; 95 % KI: 1,40-2,99) [72]. Bei den Messungen der Speichelflussraten zwei Monate nach der RT konnte nachgewiesen werden, dass die Speicheldrüsen der Patienten unter Bethanecholbehandlung (UWS und SWS: 0,29 und 0,38 ml/min) höhere Speichelmengen gegenüber der Placebogruppe (UWS und SWS: 0,06 und 0,23 ml/min) produzierten.

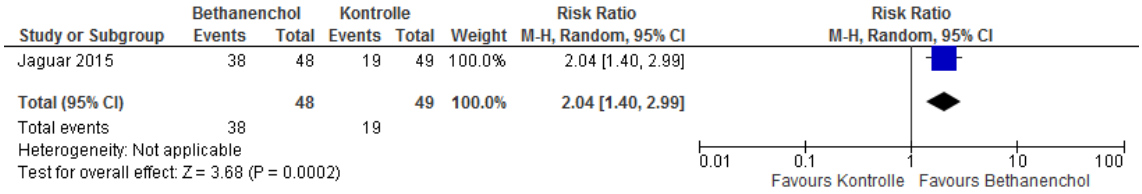

Abbildung 18: Vermindertes Auftreten der Strahlentherapie induzierten Xerostomie Grad ≥ 2 bei prophylaktischer Bethanecholbehandlung.

In der Studie von Witsell et al. fand sich kein Effekt von Cevimelin auf das Auftreten der Xerostomie [74]. Allerdings verminderte sich innerhalb der ersten sechs Wochen der Schweregrad der Xerostomie (OR: 1,34; 95% KI: 0,24–7,38). Auch eine Subskala der Lebensqualität konnte einen signifikanten Unterschied aufweisen. Es traten 35 Nebenwirkungen durch die Behandlung auf, wobei der Kopfschmerz am häufigsten genannt wurde.

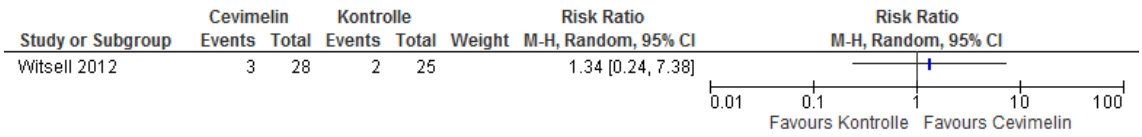

Abbildung 19: Wirkung der prophylaktischen Behandlung mit Cevimelin auf die Inzidenz der Strahlentherapie-induzierten Mundtrockenheit

4.3.2 Therapie der Strahlentherapie induzierten Xerostomie

4.3.2.1 Pilocarpin

4.3.2.1.1 Charakteristik und Evidenzbewertung

Zum therapeutischen Einsatz von Pilocarpin wurden fünf Studien mit insgesamt 754 Patienten gefunden. Von diesen fünf ausgewerteten Studien [75-79] wurden vier graphisch in Forest Plots [75, 76, 78, 79] dargestellt.

Bei Horiot et al. (2000) wurden in einem Kollektiv, welches eine Therapie mit Pilocarpin erhielt, retrospektiv Risikofaktoren und Prädiktoren der Wirksamkeit geprüft [75]. Die Gruppen unterschieden sich bezüglich der verabreichten Strahlentherapie (Gruppe 1: > 50 Gy; Gruppe 2: < 50 Gy). Die Behandlung war in beiden Gruppen dieselbe. Jedem Probanden wurden 5 mg Pilocarpin dreimal täglich über 12 Wochen verabreicht, wobei eine Steigerung in der vierten und achten Woche bis auf 25 mg pro Tag erfolgte. Mit einem Fragebogen erfragten Studienführer den Xerostomie Status, der als primärer Endpunkt angegeben wurde. Aufgrund der Tatsache, dass die Analyse auf den retrospektiven Risikofaktoren beruht, wurde die Evidenz mit 2a (CEBM) und 2++ (SIGN) bewertet.

Johnson et al. (1993) untersuchten in ihrer Studie die therapeutische Wirkung von Pilocarpin versus Placebo in einem doppelblinden Studiendesign [76]. Dabei wurde in der Interventionsgruppe die Dosis des Pilocarpins in zwei Verum-Armen (3x 5 mg und 3x 10 mg) variiert. Als primärer Studienendpunkt wurde die Sicherheit und Effektivität des Pilocarpins erfasst. Die Studie wurde mit der Evidenz von 1b (CEBM) und 1++ (SIGN) bewertet.

LeVeque et al. (1993) verglichen ebenfalls Pilocarpin versus Placebo in zwei Gruppen doppelblind miteinander. Bei Ineffektivität wurde die Dosis des Pilocarpins gesteigert (3x 2,5 mg, dann 3x 5 mg, bei Ineffektivität 3x 10 mg) [78]. Die Verbesserung der Xerostomie, die über den VAS Score bestimmt wurde, wurde als primärer Studienendpunkt erfasst. Diese Studie wurde mit 1b (CEBM) und 1+ (SIGN) bewertet.

In einer Follow-up Studie von Jacobs et al. (1996) [77] wurden die Probanden (n = 265) der Studien von Johnson et al. und LeVeque et al. [76, 78] weiter behandelt. Dementsprechend waren eine Hälfte der Patienten zuvor mit Pilocarpin, die andere Hälfte mit Placebo behandelt wurden. Alle Patienten hatten eine 40 Gy Bestrahlung erhalten. Mit Hilfe des VAS wurden die Gesamt-Xerostomie, der orale Komfort, die Möglichkeit zu essen, zu trinken und zu schlafen bewertet. Durch die fehlende Verblindung wurde die Evidenz der Studie mit 2b (CEBM) und 2++ (SIGN) bewertet.

In der Studie von Taweechaisupapong et al. (2006) wurden zwei Gruppen randomisiert und doppelt verblindet [79]. Der Interventionsgruppe wurde entweder 5 mg Pilocarpin

Hydrochlorid als positive Kontrolle oder Pilocarpin Hydrochlorid Lutschtabletten, die 3 oder 5 mg Pilocarpin enthalten, verabreicht. Als negative Kontrolle bekam die Kontrollgruppe eine Placebo Lutschtablette. Jeder Patient erhielt vier Umschläge, in denen jeweils eine Pilocarpintablette, eine Lutschtablette mit 3 mg oder 5 mg Pilocapin oder eine Placebo Lutschtablette enthalten waren. Der primäre Endpunkt der Studie war der subjektive VAS Score zur Xerostomie zu Beginn und nach 180 Minuten, sowie der Speichelfluss nach der Medikamentengabe. Aufgrund der geringen Anzahl der eingeschlossenen Patienten und der fehlenden Genauigkeit und Details der Datenpräsentation wurde die Evidenz der Studie mit 2b (CEBM) und 1- (SIGN) eingestuft.

4.3.2.1.2 Ergebnisdarstellung

Beide Verum-Gruppen (5 mg, 10 mg Pilocarpin) in der Studie von Johnson et al. zeigten gegenüber der Applikation mit Placebo signifikant bessere Werte in diversen Endpunkten [76]. Es konnte sowohl für die 5 mg Pilocarpingabe (RR: 2,00; 95 % KI: 1,21–3,29) als auch für die 10 mg Pilocarpingabe (RR: 1,93; 95 % KI: 1,15–3,24) eine signifikante Verringerung der empfundenen Mundtrockenheit erzielt werden. Lediglich bei den Nebenwirkungen unterschieden sich die beiden Pilocarpingruppen, wobei diese bei der 10 mg Pilocarpindosis stärker auftraten.

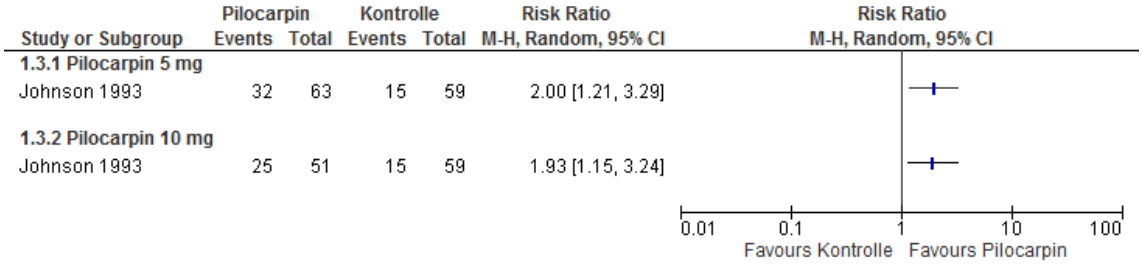

Abbildung 20: Inzidenz der therapeutischen Pilocarpin Behandlung bei Patienten mit Kopf-und Hals-Tumoren.

Auch in der Studie von LeVeque et al. (1993) zeigten sich signifikant positive Effekte für das Auftreten der Xerostomie in der Interventionsgruppe, speziell bei der Therapie, die drei Monate kontinuierlich durchgeführt wurde mit Dosen von 5 und 10 mg Pilocarpin (RR: 1,77; 95 % KI: 1,15–2,70) [78]. Eine signifikante Verbesserung des Gesamtzustandes bezogen auf die Mundtrockenheit konnte in der Interventionsgruppe zum Zeitpunkt acht bis zehn Monate dargestellt werden.

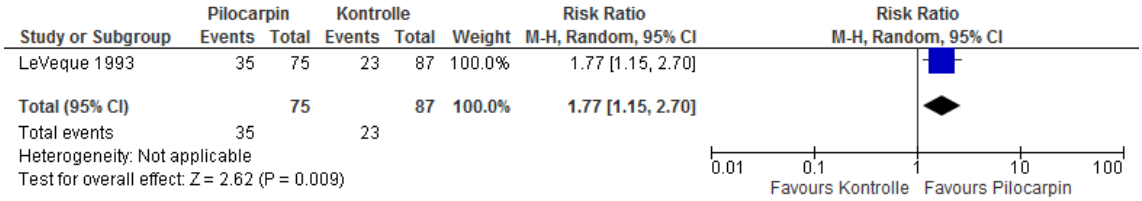

Abbildung 21: Auftreten der poststrahlten-induzierten Xerostomie nach Behandlung mit Pilocarpin nach 8 bis 10 Monaten.

In der Studie von Horiot et al. profitierte eine große Anzahl an Patienten von der Pilocarpin-Behandlung, unabhängig davon, ob die Parotiden mit > 50 Gy oder einer geringeren Dosis bestrahlt wurden [75]. Eine zwölfwöchige Behandlung ohne Ansprechen kann als Cut-off für Non-Responder angesehen werden. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen analysiert werden (RR: 0,93; 95 % KI: 0,71 – 1,22).

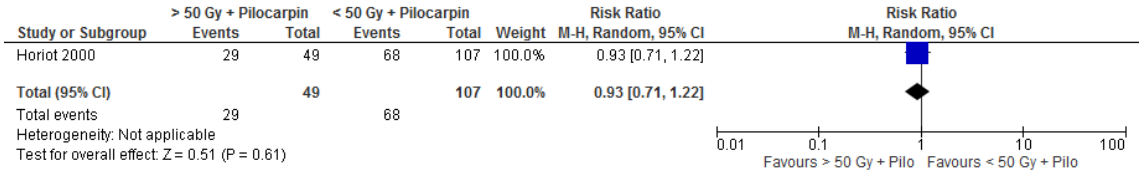

Abbildung 22: Wirkung der Pilocarpinbehandlung in der Therapie der radiogenen Xerostomie

In der Studie von Taweechaisupapong et al. konnte analysiert werden, dass das trockene Mundgefühl bei Einnahme von Pilocarpin-Lutschtabletten (3 und 5 mg) verringert wurde [79]. Die Applikation von 5 mg Pilocarpin (RR: 1,64; 95 % KI: 1,04–2,59) zeigte sich gegenüber der 3 mg Pilocarpin Gabe (RR: 1,50; 95 % KI: 0,93–2,41) wirksamer.

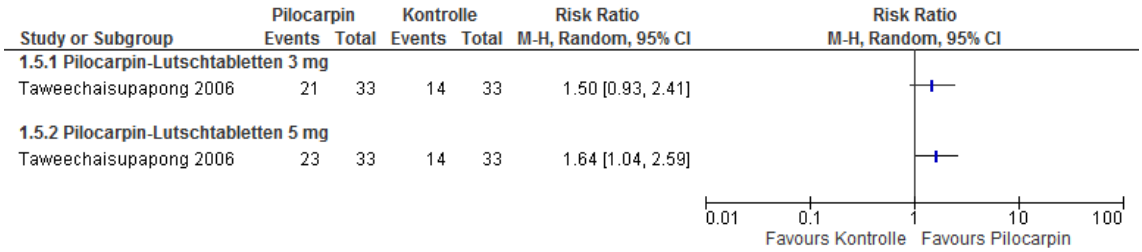

Abbildung 23: Inzidenz der radiogenen Xerostomie bei unterschiedlich verabreichten Pilocarpindosierung

Die Gruppe, die die 5 mg Pilocarpin sublingual/ buccal erhielten, hatte ein verbessertes Ansprechen der Strahlentherapie induzierten Xerostomie gegenüber der Gruppe, die Pilocarpin oral verabreicht bekamen (RR: 5,75; 95 % KI: 2,23 – 14,81).

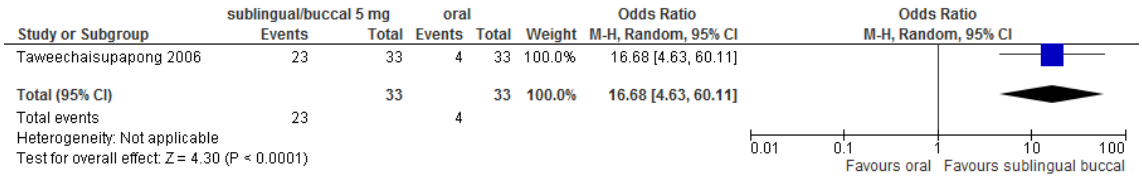

Abbildung 24: Vergleich Inzidenz der Xerostomie zwischen oraler und buccaler Applikationsform

Die Studie von Jacobs et al. wurde nicht in die systematische Übersichtsarbeit aufgenommen, da sie als weiterführende Studie nur Patienten einschloss, die in der vorangegangen Studie Pilocarpin erhielten. Zudem wurde die Studie einarmig durchgeführt. Die gesamte Anzahl an teilnehmenden Patienten, die in einem Arm behandelt wurden, wies langfristig eine signifikante Verbesserung der radiogenen Xerostomie mit Pilocarpin Behandlung im Vergleich zur Ausgangssituation bis zu 36 Monaten auf. Aufgrund von Nebenwirkungen beendeten 48 Patienten die Therapie nicht und weitere 34 Probanden schieden aufgrund ausbleibender Wirksamkeit aus der Studie aus.

4.3.2.2 Speichelersatzmittel

4.3.2.2.1 Charakteristik und Evidenzbewertung

Zu diesem Themengebiet gibt es nur eine geringe Anzahl an Publikationen [80-85]. Die größte Publikation stammt von Momm et al. (2005), in der 120 Patienten mit bestehender Xerostomie eingeschlossen wurden, um den Effekt verschiedener Speichelersatzmittel (Aldiamed®: Aloe Vera Gel, Glandosane®Spray: enthält Carmellose, Rapsöl, Saliva medac® Spray: enthält Muzin aus Schweinebauch) zu überprüfen [83]. Momm et al. wendeten ein umfassendes Cross-over Design an, in dem alle Probanden je ein Speichelersatzmittel für eine Woche verabreicht bekamen. Die Studie besticht durch ihr starkes Cross-over Design, welches jedoch zu einer abstrakten Statistik führt. Die Evidenz der Studie wurde mit 2c (CEBM) und 2+ (SIGN) bewertet, da die Endpunkte mit einem nicht-validierten Fragebogen ausgewertet wurden.

Andersson et al. (1995) analysierten in einem Cross-over Design das Speichelersatzmittel Leinsamenextrakt (Salinum®) randomisiert gegen Natriumcarboxymethylcellulose (MAS-94) [80]. Insgesamt nahmen 20 Probanden an der Studie teil. Die Interventionsgruppe (n = 12) erhielt von der ersten bis zur dritten Woche Salinum®, in Woche vier die Washout Periode und anschließend in Woche fünf bis sieben das Kontrollprodukt (MAS-84). Die Kontrollgruppe bekam invers zur Interventionsgruppe die Speichelersatzmittel. Die Studie wies nur eine kleine Probandenzahl auf und wurde daher mit 2b (CEBM) und 2++ (SIGN) bewertet.

Vier weitere Studien untersuchten die Fertigprodukte BioXtra® und Oral Balance® entweder gegeneinander [84] oder gegen Placebo [82] im Cross-over Design. Zwei der Studien wurden

einarmig durchgeführt (Dirix, 2007, n = 35 BioXtra® System; Warde, 2000, n = 28, Oral balance®) [81, 85].

Shahdad et al. (2005) randomisierten 20 Patienten in zwei Gruppen, dabei erhielt die Interventionsgruppe zunächst für zwei Wochen das Bioténe Oralbalancesystem, anschließend eine Woche Washout und danach für zwei Wochen Bioxtra® System [84]. Die Kontrollgruppe erhielt zuerst das Bioxtra® und anschließend das Bioténe System. Primärer Endpunkt war der Mundtrockenheit Score, der mittels Fragebogen erfasst und mit Hilfe des VAS ausgewertet wurde. Aufgrund der sehr kleinen Probandenzahl wurde die Studie mit einer Evidenz von 3b (CEBM) und 2- (SIGN) bewertet.

In der doppelt verblindeten Studie von Epstein et al. (1999) wurden je 19 Probanden in zwei Gruppen randomisiert eingeschlossen und mit Oral Balance® Gel sowie Bioténe Zahnpasta oder Placebo behandelt [82]. Das Gel sollte viermal täglich und die Zahnpasta mindestens zweimal täglich angewendet werden. Der Schweregrad der Symptome der radiogenen Xerostomie unter Verwendung des VAS wurde als primärer Endpunkt definiert. Die Studie wurde mit einer Evidenz von 2b (CEBM) und 2+ (SIGN) bewertet, da nur eine geringe Anzahl an Studienteilnehmern eingeschlossen werden konnte.

35 Patienten nahmen an der Studie von Dirix et al. (2007) teil, die den Einfluss von Bioxtra® auf die Strahlentherapie induzierte Xerostomie untersuchten [81]. Das Mundtrockenheitspflege-system setzte sich aus folgenden Bestandteilen zusammen: feuchtigkeitsspendendes Gel, antibakterielle Zahnpasta und alkoholfreies Fluoridmundwasser. Die Behandlungsdauer betrug 28 Tage, hierbei füllten die Probanden zu Beginn (Tag 0), nach zwei Wochen (Tag 14) und am Ende (Tag 28) einen Xerostomie Fragebogen aus. Laut Anleitung wurden zuerst die Zähne mit der antibakteriellen Zahnpasta gereinigt, danach spülten sie mit einem Mundwasser aus, anschließend wurde das feuchtigkeitsspendende Gel auf die Zunge aufgetragen. Der Xerostomie Fragebogen der Tage 0, 14, 28 wurde mit VAS ausgewertet und als primärer Endpunkt erfasst. Die Studie wurde mit der Evidenz von 3b (CEBM) und 3- (SIGN) bewertet, aufgrund der kleinen Teilnehmerzahl und der fehlenden Kontrollgruppe.

Warde et al. (2000) beschäftigten sich in ihrer Studie mit dem Speichelersatzmittel Bioténe Oral Balance® Set, welches Mundwasser, Zahnpasta, Kaugummi und Oral Balance® Gel enthielt [85]. In dieser einarmigen Studie erhielten alle Patienten (n = 28), die mit mindestens 50 Gy in 20 Fraktionen bestrahlt wurden, dieselbe Applikation über zwei Monate. Die Bestimmung des Schweregrades der Xerostomie erfolgte mittels VAS, die als primärer Endpunkt erfasst wurde. Aufgrund des Fehlens der Kontrollgruppe und der sehr kleinen Probandenzahl wurde die Studie mit einer Evidenz von 4 (CEBM) und 3 (SIGN) bewertet.

4.3.2.2.2 Ergebnisdarstellung

Momm et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass durch alle vier eingesetzten Speichelersatzmittel eine signifikante Verbesserung der Xerostomie der Patienten bezogen zur Ausgangslage eintrat. Durch die Einnahme von Speichelersatzmitteln verringerte sich die Viskosität des Speichels (Baseline 5.0 ± 0.13; mit Speichelersatzmittel 4.8 ± 0.1), jedoch wurden keine Verbesserung während der Nahrungsaufnahme sowie der Geschmacksqualität erzeugt. Zwischen den Substanzen kann kein signifikanter Unterschied ausgemacht werden. Jedoch wurde das Gel als bestes und das Carmellose-Spray als schlechtestes Speichelersatzmittel bezogen auf die Verträglichkeit empfunden und bewertet. [83].

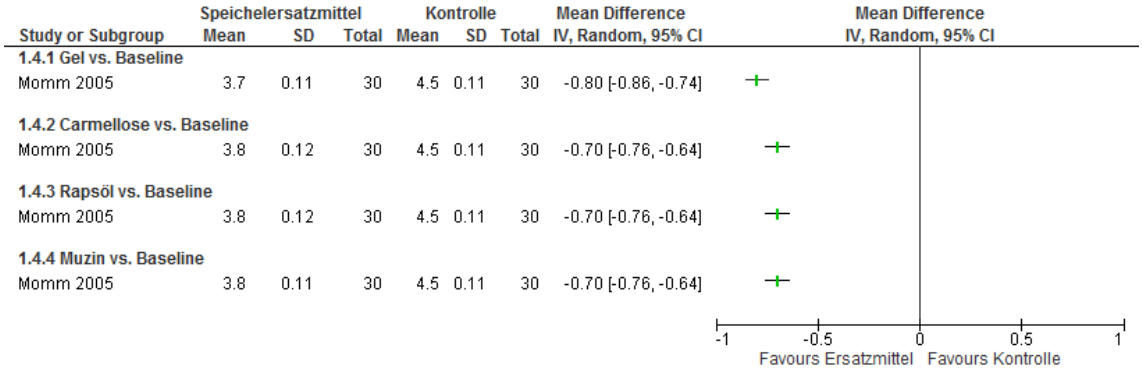

Abbildung 25: Inzidenz der radiogenen Xerostomie bei therapeutischer Behandlung mit Speichelersatzmitteln.

Die Studie von Andersson et al. zeigte einen signifikanten Vorteil für Leinsamenextrakt gegenüber MAS-84 für alle subjektiven Endpunkte (Kauen, Schlucken, Geschmack, Sprechen) [80]. 15 Probanden der Salinum Gruppe wiesen eine signifikante Verbesserung der Mundtrockenheitssymptome auf. In der Methylzellulose (MAS-84) Gruppe verbesserten sich nur bei neun Patienten die Symptome der Xerostomie.

Im Gruppenvergleich zeigte sich in der Cross-over Studie von Shahdad et. al. (2005), dass die Gruppe, die Bioxtra (BX) verabreicht bekam, eine signifikante Verbesserung der Xerostomie gegenüber der Bioténe Oral Balance® Gruppe hatte [84].

Der Gesamteffekt in der Studie von Epstein (1999) zeigte, dass die Interventionsgruppe, die zur Behandlung Gel und Bioténe Zahnpasta erhielt, signifikant bessere Werte in der Inzidenz der Xerostomie als die Placebogruppe hatten (MD: 1,60; 95 % KI: 1,14–2,06) [82].

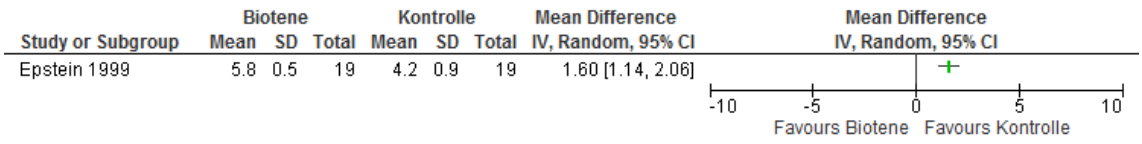

Abbildung 26: Einfluss von Speichelersatzmittel Biotene Oralbalance System auf Inzidenz radiogene Xerostomie.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die unterschiedlichen Speichelersatzmittel im Vergleich zu Placebo wirkungsvoll sind, jedoch ist ein Vergleich der einzelnen Mittel zueinander durch die vorliegenden Studien nicht möglich.

4.3.2.3 Akupunktur

4.3.2.3.1 Charakteristik und Evidenzbewertung

Es wurden zwei Studien [86, 87] mit 167 Patienten gefunden und ausgewertet, die den Einfluss der Akupunkturbehandlung auf die manifeste radiogene Xerostomie untersuchten.

Simcock et al. (2013) randomisierten in ihrer Cross-over Studie zwei Gruppen, wobei die Gruppe 1 (O-A) zunächst mit der orale Mundpflege startete und anschließend acht Wochen einmal wöchentlich an einer Akupunktursitzung teilnahm [86]. Die Gruppe 2 (A-O) begann mit der Akupunkturbehandlung, an die sich die Phase der Mundpflege anschloss. Die Akupunktur wurde einmal wöchentlich für acht Wochen durch erfahrene Akupunkteure durchgeführt. Als primärer Studienendpunkt wurde die von Patienten berichtete Veränderung des Schweregrades der Xerostomie erfasst. Da die Studie nicht verblindet war, wurde die Evidenz mit 2b (CEBM) und 2+ (SIGN) bewertet.

In der Untersuchung von Johnstone et al. (2001) wurden 22 Probanden eingeschlossen, wovon vier ausschieden [87]. Alle Patienten erhielten eine Bestrahlung ≥ 50 Gy auf beiden Seiten der zu bestrahlenden Kopf- und Halsbereiche und wurden mit Akupunktur behandelt. Die Inzidenz der Xerostomie wurde als primärer Studienendpunkt ausgewählt. Da diese Studie nur einarmig und mit einer sehr kleinen Probandenanzahl durchgeführt wurde, wurde sie mit 4 (CEBM) und 3 (SIGN) bewertet. Für diese Studie konnte kein Forest Plot erstellt werden.

4.3.2.3.2 Ergebnisdarstellung

Die größere Studie von Simcock et al. (2013) wies eine signifikante Verbesserung der von den Patienten berichteten Xerostomie unter Akupunktur (A-O) randomisiert gegen optimierte Mundpflege (O-A) (mit standardisierten Schulungssitzungen für Patienten) für subjektive Parameter auf (RR: 2,01; 95 % KI: 1,36 – 2,98; p = 0,031). Der stimulierte und unstimulierte Speichelfluss erwies sich nicht als signifikant unterschiedlich [86].

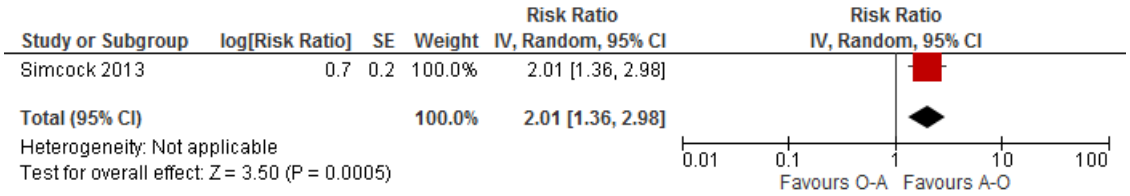

Abbildung 27: Inzidenz der Xerostomie nach therapeutischer Behandlung mit Akupunktur und oraler Mundpflege im Cross-over Design

4.3.2.4 Weitere Interventionen

4.3.2.4.1 Charakteristik und Evidenzbewertung

Zu den Interventionen mit Cevimelin, hyperthermische übersättigte Luftbefeuchtung, hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT) wurde je eine Studie gefunden und ausgewertet.

Chambers et al. analysierten in ihrer doppel-verblindeten Studie die Wirkung von Cevimelin auf die radiogene Xerostomie [88]. Diese Studie beinhaltet zwei Studien (003 und 004), die mit derselben Methode durchgeführt wurden und die sich nur im Startzeitpunkt der Rekrutierung unterscheiden. In der Studie 003 wurden 284 Patienten in eine Cevimelin-Gruppe, die 30 mg Cevimelin dreimal täglich über 12 Wochen gegen eine Placebogruppe, die im gleichen Zeitraum ein Placebo verabreicht bekam, randomisiert. Die gleichen Applikationen erhielten die 286 Patienten der Studie 004, jedoch nachdem die Centerrekrutierung abgeschlossen war. Alle Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren beider Studien wurden mit durchschnittlich 40 Gy bestrahlt. Primärer Endpunkt war die finale Gesamtbewertung der Mundtrockenheit, welche über den subjektiven Xerostomie Fragebogen erfasst und mit dem 0 – 100 mm VAS bewertet wurde. Zusätzlich wurde die unstimulierte Speichelflussrate als sekundärer Endpunkt erfasst. Die Studie wurde mit dem Evidenzniveau 1b (CEBM) und 1++ (SIGN) bewertet.

Die hyperthermische und übersättigte Luftbefeuchtung (Vapotherm) wurde in der Cross-over Studie von Criswell et al. (2001) als therapeutische Behandlung der Xerostomie getestet [89]. Je vier Probanden wurden in zwei Gruppen randomisiert, wovon eine zunächst eine Luftbefeuchtungstherapie über eine nasale Kanüle für zwei Wochen erhielt. Es folgte eine einwöchige Washout Periode und anschließend eine zweiwöchige Behandlung mit Standard-Luftbefeuchter am Bett. Die andere Patientengruppe startete mit dem Standardverfahren und wechselte in der Cross-over Phase zum nasalen Vapotherm Gerät. Als primärer Studienendpunkt konnte der zweimal täglich (morgens und abends) gemessene VAS Score für Mundtrockenheit, Schlucken und Sprachschwierigkeiten erfasst werden. Die Studie wurde aufgrund ihrer sehr kleinen Probandenzahl (n = 8) sowie dem offenen Studiendesign mit der Evidenz von 4 (CEBM) und 3 (SIGN) bewertet.

21 Patienten schlossen Gerlach et al. (2008) in ihre prospektiven Studie ein [90]. In dieser wurde der Verlauf der postradiogenen Xerostomie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren unter HBO-Therapie ausgewertet. Die Patienten wurden mit 50 bis 70 Gy über eine Dauer von fünfeinhalb bis sieben Wochen bestrahlt. Die Behandlung mit Sauerstoff erfolgte über 95 Minuten in vier Blöcken á 20 Minuten, die mit je 5 Minuten Intervallen unterbrochen wurde, um eine akute Sauerstofftoxizität zu vermeiden. Dieses Behandlungsschema wurde einmal täglich an fünf Tagen der Woche über einen Zeitraum von vier bis sechs Wochen vor einer

Operation und zwei Wochen nach der Operation durchgeführt. Die Evidenz der Studie wurde aufgrund der kleinen Probandenzahl mit 4 (CEBM) und 3 (SIGN) bewertet.

4.3.2.4.2 Ergebnisdarstellung

In der Studie von Chambers (n = 570) konnte in der Studie 003 ein signifikanter Unterschied der Cevimelin behandelten Patienten versus der Placebogruppe im Endpunkt verringerte Mundtrockenheit (RR: 1,42; 95 % KI: 1,06–1,90) gezeigt werden [88]. Hingegen konnte in der Teilstudie 004 mit 286 Patienten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachgewiesen werden (RR: 1,03; 95 % KI: 0,81–1,31). Durch das Poolen der Daten zeigte sich kein signifikanten Vorteil für die Therapie mit Cevimelin (RR: 1.20; 95 % KI: 0,87 -1,65).

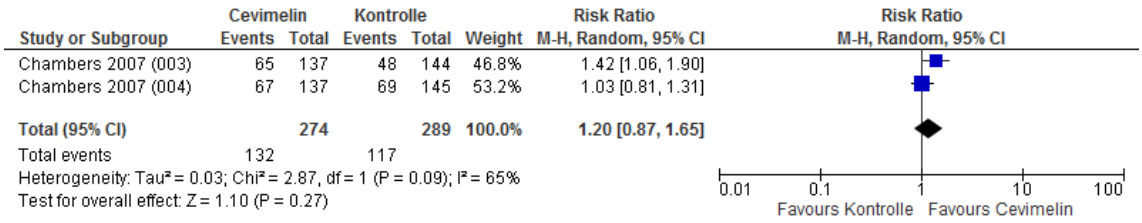

Abbildung 28: Therapeutische Cevimelin-Behandlung zur Reduktion der Strahlentherapie induzierter Xerostomie bei HNC Patienten.

Die therapeutische Anwendung von Luftbefeuchtern bewirkte keine signifikante Verbesserung der radiogenen Mundtrockenheit. Die Behandlung der Gruppe mit Vapotherm war nicht signifikant unterschiedlich zur Gruppe, die die Standard-Luftbefeuchtung erhielt, weder zu den morgendlichen Messzeitpunkten (MD: -0,30; 95 % KI: -2,72–2,12) noch zum abendlichen Zeitpunkt (MD: 0; 95 % KI: -1,9–1,9). Der Speichel Score zeigte keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen (Vapotherm vs. Standardbefeuchtung) [89].

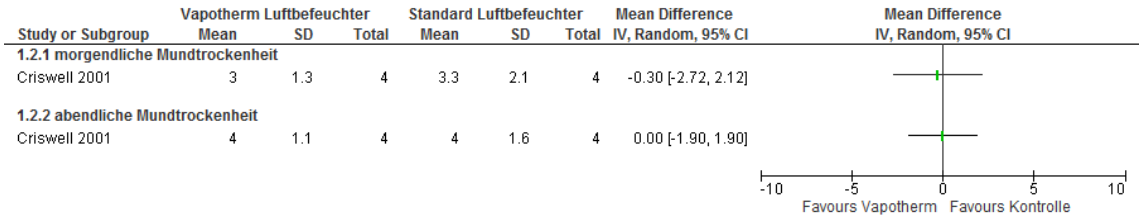

Abbildung 29: Therapeutische Luftbefeuchtung zur Therapie und Verminderung der Strahlentherapie induzierten Xerostomie

Unter HBO-Therapie zur Senkung der Inzidenz der radiogenen Xerostomie zeigte sich in der Studie von Gerlach et al. zwischen den beiden Gruppen (Gruppe 1: HBO-Therapieanwendungen mehr als 12 Monate nach RT, Gruppe 2: HBO-Therapieanwendungen weniger als 12 Monate) keine signifikanten Unterschiede [90]. Im zeitlichen Verlauf zeigte sich, dass die Patienten, die zwei Jahre nach der HBOT befragt wurden, weniger Schluckprobleme, eine Verbesserung des Geschmacksinns und ein subjektiv bessere Speichelquantität besaßen.

5 Diskussion

Innerhalb dieser systematischen Übersichtsarbeit, die im Rahmen des Projekts der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ erstellt wurde, konnten nach einer systematischen de novo Recherche die Evidenz aus 49 Studien zum Thema Prophylaxe und Therapie der Strahlentherapie induzierten Xerostomie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zusammengefasst.

5.1 Diskussion der angewandten Methodik

Die in dieser systematischen Übersichtsarbeit enthaltenen Studien wurden in vier verschiedenen Datenbanken mit Hilfe einer vorher erstellten Suchstrategie gefunden und mittels CEBM und SIGN ausgewertet. Durch die Suche in mehreren Datenbanken durch unterschiedliche Personen (Dr. med. Dorothea Riesenbeck, Dr. med. Franziska Jahn, PD Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt sowie Doktorandin Josephine Werner) kann davon ausgegangen werden, dass die relevanten Studien erfasst wurden. Die Studienauswahl wurde durch die vier unabhängigen Autoren getroffen und die Evidenzbewertung kontrolliert. Keiner der Autoren hatte bezogen auf die gewählten Substanzen einen Interessenkonflikt. Als Kritikpunkt ist anzuführen, dass die Studienregister nicht nach Negativstudien bzw. unveröffentlichten Daten durchsucht wurden. Durch nicht veröffentlichte Negativstudie kann ein Publikationsbias auftreten. Dies kann durch einen Funnel Plots dargestellt werden. Jedoch wurde zur Prüfung eines Publikationsbias durch die Erstellung eines Funnel Plots Abstand genommen, da die recherchierte Studienanzahl zu einzelnen Substanzen/ Verfahren der Prophylaxe bzw. der Therapie der radiogenen Xerostomie zu gering war. Ein Publikationsbias kann daher nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt wurden 319 Studien nach dem Titel-Abstract-Screening und 21 Studien nach der Durchsicht der Volltexte ausgeschlossen. Gründe hierfür waren fehlende Volltexte bzw. das alleinige Vorhandensein von Abstracts. Weiterhin wurden Studien aufgrund eines anderen Studiendesigns (Fallberichte, Reviews) und aufgrund fehlender Informationen zur Studiendurchführung ausgeschlossen.

In dieser Arbeit wurden Studien mit unterschiedlichem Evidenzlevel erfasst. Es zeigte sich, dass die Mehrzahl der Prophylaxe-Studien von „gutem“ Niveau war. Insgesamt wurden 11 Studien mit 1b, eine Studie mit 2a, 15 Studien mit 2b und jeweils eine Studie wurden mit 2c, 3a, und 3b bewertet. Mit der Evidenzbewertung von SIGN wurden zwei Studien mit 1++, fünf mit 1+, 17 Studien mit 1-, eine Studie mit dem Evidenzniveau 2++, wiederum drei Studien mit 2+ und zwei Studien mit 2- bewertet. Dies zeigte sich ebenfalls im Bereich der Therapiestudien. Hier wurden 11 Studien mit 1b, 15 Studien mit 2b und je eine Studie 2a, 2c, 3a und 3b gemäß der Evidenzbewertung nach Oxford bewertet. Nach SIGN wurden fünf Studien mit 1+, 17 Studien

mit 1-, eine Studie mit 2++, drei der Studien mit 2+ und je zwei Studien mit 1++ und 2- bewertet. In die Auswertung wurden randomisiert kontrollierte Studien eingeschlossen, vergleichbare Endpunkte wurden gepoolt und graphisch als Forest Plots dargestellt. Randomisiert kontrollierte Studien verringern das Verzerrungsrisiko im Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Um die Studien sinnvoll zusammenfassen und bewerten zu können, durfte die statistische Heterogenität (I^2) nicht größer als 75 % sein. Dieser Wert wurde im Cochrane Handbuch beschrieben [32] und innerhalb der Arbeitsgruppe „Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie“ mit dieser Obergrenze festgelegt. Die Bewertung der Studien und Evidenzgrade, sowie die Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der Strahlentherapie induzierter Xerostomie wurden innerhalb der Leitliniengruppe eingehend diskutiert und bei Unstimmigkeiten korrigiert. In der ersten Konsensuskonferenz (23.04./24.04.2015) der S3-Leitlinie wurden die Empfehlungen und Hintergrundtexte von allen Mandatsträgern und Experten des S3-Leitlinienprojektes konsentiert.

5.2 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

5.2.1 Prophylaxe der Strahlentherapie induzierten Xerostomie

Für die prophylaktische Behandlung der Strahlentherapie induzierten Xerostomie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren wurden 33 Studien durch die systematische Literaturrecherche identifiziert. Insgesamt wurden neun verschiedene prophylaktische Behandlungsmethoden gefunden (Amifostin, Pilocarpin, Akupunktur, IMRT, operative Speicheldrüsenverlagerung, Natriumselenit, Cumarin/Troxerutin, Bethanechol vs. künstlicher Speichel, Cevimelin). Ausschließlich bei der prophylaktischen Behandlung mit Amifostin und der Bestrahlungstechnik konnten die Studien in einer Metaanalyse zusammengefasst dargestellt werden.

5.2.1.1 Amifostin

Der Wirkstoff Amifostin gilt potentiell als zytoprotektive Substanz, die normales Gewebe vor toxischen Effekten schützen soll [99]. Von der FDA (U.S. Food and Drug Administration) [100] und der EMA (European Medicines Agency) [101] wurde Amifostin als Medikament zur Behandlung der radiogenen Xerostomie anerkannt. Zur Auswertung der prophylaktischen Gabe von Amifostin zur Verbesserung der Inzidenz der Xerostomie wurden insgesamt acht Studien gefunden. Hierbei wurden zwei Studien unter prophylaktischer Anwendung von Amifostin bei Chemoradiotherapie durchgeführt [48, 53]. Vier Studien untersuchten den Einsatz von Amifostin bei Radiotherapie [50, 52, 54, 55]. Die Studie von Bardet et al. (2011) vergleicht die intravenöse und subkutane Applikation von Amifostin [49]. Die Ergebnisse sind

also von der Art der Tumortherapie, der Art der Applikation und auch von den ausgewerteten Endpunkten heterogen. In vier der acht Studien ist die Ausprägung der Xerostomie – allerdings verschiedener Endpunkte- signifikant verringert [48, 50, 54, 55]. Lediglich bei Büntzel et al. zeigte sich kein signifikanter Vorteil für Amifostin [51]. Die subkutane Applikation konnte gegenüber der intravenösen Gabe ähnlich erfolgreiche Ergebnisse verzeichnen, bei unterschiedlichem Nebenwirkungsspektrum.

Problematisch und für den Patienten sehr belastend sind die schwere Hypotension, die Übelkeit und das Erbrechen [50], sowie allergische Reaktionen, Fieber und Tachykardien. Außerdem ist für den Einsatz von Amifostin eine gute zeitliche Abstimmung zwischen der Medikamentengabe und der Radiotherapie von großer Bedeutung. Die Abwägung der potentiellen Nebenwirkungen gegen den Nutzen des Medikamentes führten in der Diskussion der Arbeitsgruppe und später im LL Panel zu einer schwachen „kann“ Empfehlung von Amifostin in der Prophylaxe der Radiotherapie induzierten Xerostomie.

5.2.1.2 Pilocarpin

Pilocarpin, der muscarinerge Rezeptoragonist stimuliert die exokrinen Speicheldrüsen und ist zur Behandlung der Xerostomie von der FDA und EMA anerkannt [1]. Der Einsatz des Speicheldrüsen-Stimulanz hat in der Therapie der manifesten Xerostomie schon länger Bestand. Dagegen kann sich die Substanz in der Prophylaxe der Xerostomie nicht behaupten, Pilocarpin brachte unter gleicher Bestrahlungsdosis keinen Nutzen für die stimulierte Speicheldrüse. Sechs Studien, die die prophylaktische Anwendung von Pilocarpin bei radiogener Xerostomie thematisieren, wurden gefunden, wovon vier Studien [27, 57-59] graphisch in Forest Plots dargestellt werden konnten. Der Studienpool wies jedoch sehr heterogene Studienergebnisse auf, die nicht in einem Plot zusammen dargestellt werden konnten. So stellten beispielsweise Nyarady et al. (2006) Patientengruppen gegenüber, die von Beginn der Radiotherapie über 12 Wochen Pilocarpin verabreicht bekamen, während andere nach der Radiotherapie über sechs Wochen das Pilocarpin erhielten [58]. In Bezug auf die ausgewählten Endpunkte Verbesserung der Xerostomie, Schutz der Speicheldrüsen, stimulierter und unstimulierter Speichelfluss, wies Pilocarpin einen positiven Effekt auf, allerdings schnitten in den verschiedenen Studien die einzelnen Endpunkte durchaus unterschiedlich gut ab. Für die Speichelflusswerte konnten Scarantino et al. signifikant bessere Werte ableiten [28]. Aber diese Werte korrelierten nicht mit den klinischen Parametern von Lebensqualität (QoL) oder Mucositis, so dass eine Verbesserung des Speichelflusses keinen Einfluss auf die Lebensqualität zu haben scheint. Bei der prophylaktischen Anwendung ist zudem ein großes Nebenwirkungsspektrum (vermehrtes Schwitzen, Hitzewellen,

Übelkeit/Erbrechen, vermehrter Speichelfluss, Nasensekret und Tränen, vermehrte Miktion, Durchfall, Kopfschmerzen und Tremor) zu verzeichnen, wodurch zahlreiche Kontraindikationen berücksichtigt werden müssen. Aufgrund der widersprüchlichen Resultate der Studien auf gleich hohem Evidenzniveau [28, 59] und der Vielzahl möglicher Nebenwirkungen kann der Einsatz in der Prophylaxe nicht empfohlen werden.

5.2.1.3 Akupunktur

Zum Thema Akupunktur als prophylaktische Behandlungsmethode wurden drei Studien gefunden [63-65]. Alle drei Studien konnten signifikante Werte bezüglich der Verbesserung der Speichelflussraten erzielen und verminderte Symptome, die durch Xerostomie verursacht werden, darlegen. Die Nachbeobachtungszeiten variierten deutlich und wurden im Zeitraum von drei bis sechs Monaten nach Radiotherapie festgelegt. In beiden Studienarmen wurde die Dosis an den Speicheldrüsen einheitlich und recht präzise angegeben. Die Akupunktur wird von den meisten Patienten gut vertragen, oftmals tritt nur eine geringe Anzahl an Nebenwirkungen auf. In den Studien wurde vereinzelt von kleinen Hämatomen an der Punktionsstelle verursacht durch kleine Blutungen berichtet. Über den Akupunkteur wurden in den Studien nicht berichtet. Zu beachten ist, dass die Gesamtzahl der behandelten Patienten in den Studien von Braga et al. und Meng et al. klein (n = 24, n = 23) ist [102]. Die Technik muss von erfahrenem Fachpersonal durchgeführt werden, um ein korrektes Setzen der Nadeln zu garantieren. Innerhalb der S3-Leitlinie wird die Akupunktur-Behandlung mit einem schwachen Empfehlungsgrad von 0 (kann erwogen werden) empfohlen.

5.2.1.4 Operative Speicheldrüsenverlagerung

Die operative Verlagerung der Speicheldrüsen entzieht die *Glandula submandibularis* und die *Glandula parotis* den Einwirkungen der Strahlentherapie.

Die fünf Studien, die zu diesem Thema gefunden wurden, konnten den signifikanten Vorteil der transplantierten Patienten darstellen [66-69]. Die Funktion der Drüsen konnte aufrechterhalten und die Symptome der Xerostomie gemindert werden. Um die Operation durchführen zu können, sind allerdings zahlreiche Ausgangsbedingungen erforderlich. Die Voraussetzung zur sinnvollen Anwendung des Verfahrens sind daher nur bei einem sehr kleinen Teil der Patienten erfüllt [103]. Dennoch war die Speicheldrüsenverlagerung, bevor durch einen Fortschritt der Bestrahlungstechnik (IMRT) eine Schonung der Speicheldrüsen möglich wurde, für die geeigneten Patienten ein wirkungsvolles Verfahren. Heute ist die Auswahl der Bestrahlungstechnik, das für den Patienten schonendere Verfahren, daher wird in der S3-Leitlinie die operative Methode nur mit einem schwachen Empfehlungsgrad empfohlen.

5.2.1.5 Bestrahlungstechniken

Im Zuge von Modernisierungsprozessen der Radiotherapie wurden verstärkt die 2D- und 3D-Verfahren eingesetzt und schließlich die IMRT, die auf der 3D-RT basiert, entwickelt. Durch wechselnde und unterschiedliche starke Strahlenintensitäten soll ausschließlich das Behandlungsfeld des betroffenen Gewebes bestrahlt und das umliegende normale Gewebe geschont werden. Sowohl das daraus resultierende, deutlich bessere klinische Outcome, die verminderten funktionellen Defizite, als auch die Kostenersparnis, befürworten eine favorisierte Anwendung der IMRT [104].

Die Reduktion der Dosis an den großen Speicheldrüsen durch IMRT führt zu einer signifikanten Reduktion der Xerostomierate und –symptome. Hierfür wurden sieben Studien gefunden, die dies belegen können [23-26, 60-62]. Bei Kam et al. zeigte sich unter Behandlung mit IMRT eine Verbesserung der schweren Xerostomie (Grad ≥ 2). Ebenso konnten Nutting et al. als auch Gupta et al. in ihren Studien eine Verbesserung der Xerostomiegrade auswerten. Die Studie von Ghosh-Laskar et al. konnte ebenfalls die Verbesserung der radiogenen Xerostomie unter IMRT zeigen und diese positiven Ergebnisse auch auf einen verringerten Gewichtsverlust ausweiten. Die Tumortherapie, gemessen an lokaler Kontrolle, Gesamtüberleben, rezidiv freies Überleben werden dabei nicht negativ beeinflusst [104]. Auch zwei weitere nicht-randomisierte Studien konnten den Erhalt des Speichelflussrate der Parotiden unter Einsatz der IMRT (≤ 26 Gy) sowie die Verbesserung der schweren Xerostomie beobachten [105, 106]. Keine andere Maßnahme zur Prophylaxe der Xerostomie zeigte so eindeutig eine positive Wirkung, wie die Wahl der Bestrahlungstechnik. Auf Grund dieser Ergebnisse ist die IMRT inzwischen die Standardtechnik bei der Bestrahlung von Kopf-Hals-Karzinomen. Laut S3-Leitlinie soll die IMRT als Behandlung der radiogenen Xerostomie eingesetzt werden.

5.2.1.6 Weitere Interventionen

Als weitere Maßnahmen zur Verminderung der Inzidenz der Strahlentherapie induzierten Xerostomie wurden im Bereich der Prophylaxe Studien [70-74] zu Natriumselenit, Cumarin/ Troxerutin, Bethanechol und Cevimelin gefunden.

Der Einsatz von Selen als prophylaktische Maßnahme bei Kopf-Hals-Tumoren wies bezüglich der Xerostomie keinen positiven Effekt auf. Lediglich bei der Dysphagie und dem Geschmacksverlust konnte eine geringfügig signifikante Reduktion verzeichnet werden, jedoch mit limitierenden Effekten. Der schwache positive Effekt in einzelnen sekundären Endpunkten müsste durch weitere Studien belegt oder widerlegt werden, um eine Empfehlung aussprechen zu können.

Die Analyse von Grötz et al. ließen sie zur Schlussfolgerung gelangen, dass die Interventionsgruppe, die Cumarin/ Troxerutin verabreicht bekam, funktionell geringer beeinträchtigt war als die Placebogruppe. Der signifikante Vorteil von Cumarin/ Troxerutin, welcher sich im RTOG-Score widerspiegelte, wirkte sich positive auf die Folgen der Bestrahlung aus und erzielte zusätzlich eine Schmerzreduktion im Bereich beim Sprechen und Schlucken. Die kleine Fallzahl lässt aber eine eindeutige Aussage zur Wirkung von Cumarin/ Troxerutin nicht zu. Studien mit weitaus größerem Patientenkollektiv sind daher erforderlich [71].

Jham et al. zeigten in ihrer Studie, dass unter Behandlung mit Bethanechol die Interventionsgruppe signifikant höhere Werte während der Radiotherapie für die WRS aufwies. Zu dieser Thematik führten bereits Epstein et al. 1994 [107] und Gorsky et al. 2004 [7] jeweils eine Studie zur Prophylaxe mit Bethanechol durch. Beide konnten signifikant bessere WRS Werte feststellen, die den Schweregrad der vorliegenden Xerostomie senkten. Die Werte der Sialometrie zeigten nur am Bestrahlungsende signifikante Speichelflussraten an. Zusätzlich wurden jedoch folgende Nebenwirkungen wie Lakrimation, Nervosität, Diarrhoe, verstärkter Harndrang, Schwitzen und Übelkeit berichtet. Die hauptsächliche Limitierung der Studie von Jham et al. stellte die geringe Teilnehmeranzahl dar. Insgesamt liegt für die Behandlungsmethode mit Bethanechol eine zu dünne, zumeist nicht stimmige Datenlage und Evidenz vor, weshalb diese Substanz als prophylaktische Maßnahme bei der Radiotherapie induzierter Xerostomie nicht empfohlen wird.

Die prophylaktische Behandlung mit Cevimelin in der Studie von Witsell et al. zeigte gegenüber der Placebogruppe keine signifikanten Unterschiede auf den Grad der Xerostomie [74]. Diese Studie konnte keine effektive Verbesserung des Trockenheitsgefühls und der Mundgesundheit mittels Cevimelin darlegen, nur vereinzelt traten gemilderte Symptome bei einigen Patienten auf. Diese Studie besitzt aufgrund der kleinen Probandenzahl eine geringe Power. Folglich ist der Einfluss zu gering, um einen aussagekräftige Analyse zu stützen. Derzeit liegt zudem keine Zulassung für das Medikament Cevimelin in Deutschland vor.

Aufgrund der geringen Evidenzstärke und der Anzahl der vorhandenen Studien der oben genannten Interventionen konnte in der S3-Leitlinie „supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ keine Empfehlung ausgesprochen werden.

5.2.2 Therapie der Strahlentherapie induzierten Xerostomie

Hinsichtlich der Therapie der radiogenen Xerostomie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren wurden 16 Studien gefunden und bewertet. Insgesamt wurden vier therapeutische Behandlungskategorien zusammengestellt, in denen Pilocarpin, Akupunktur, Speichelersatzmittel und andere Maßnahmen (Cevimelin, Luftbefeuchter und hyperbare Oxygenierung) beinhaltet sind.

5.2.2.1 Pilocarpin

Zur Reduzierung einer bestehenden, klinisch relevanten Xerostomie ist die Gabe von 3x 5 mg Pilocarpin signifikant besser als Placebo. Es zeigt sich, dass der Effekt des Pilocarpins unabhängig davon ist, ob die mittlere Parotisdosis (MPD) über oder unter einer Bestrahlung mit 50 Gy liegt. Pilocarpin wirkt sowohl an den großen als auch an den kleinen Speicheldrüsen [75]. In allen vier Studien konnte der positive Effekt des Pilocarpins auf die Inzidenz der Xerostomie gefunden werden. Bei einer Dosissteigerung des Pilocarpins sind die auftretenden Nebenwirkungen nicht unproblematisch. Vorwiegend traten Schwindelgefühl, Kälteschauer, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe im moderaten Schweregrad auf. Dennoch bleibt Pilocarpin die einzige nachweislich wirksame Substanz in der Therapie der Radiotherapie induzierte Xerostomie.

Auf der Grundlage der vorliegenden starken Evidenz wird die Substanz in der S3-Leitlinie (A-Empfehlung) unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen und eines angegebene Cut-offs von 12 Wochen empfohlen.

5.2.2.2 Speichelersatzmittel

Speichelersatzmitteln sind nach der experimentellen Arbeit von Zandim-Barcelos et al., in der eine beschleunigte Demineralisierung der Zähne nachgewiesen wurde, in Diskussion. Eine mögliche negative Wirkung von Speichelersatzmitteln auf die Gesundheit der Zähne [108] ist nicht ausgeschlossen, allerdings beziehen sich die Daten auf das früher in Deutschland häufig angewandte Glandosane®.

Die dargestellten Studien zu den Speichelersatzmitteln zeigten eine Linderung der Beschwerden der Patienten nach der Intervention. Unter Berücksichtigung des hohen Placeboeffekts von 25 % in den randomisierten Doppelblindstudien [82, 84] und der geringen Patientenzahlen ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse allerdings sehr schwach. Grundlegend sind muzinhaltige Speichelersatzmittel als die überlegenen Substanzen einzuordnen [109].

Für die Auswahl eines bestimmten Speichelersatzmittelpräparates gibt es keine Studien mit der entsprechenden Evidenz, die die Empfehlung eines dieser Mittel möglich macht. Dennoch ist es sinnvoll einen Therapieversuch mit einem der Präparate durchzuführen. Die Therapie mit

einem Speichelersatzmittel gilt als erfolgreich, wenn für den einzelnen Patienten eine Linderung der Beschwerden zu verzeichnen ist. Laut S3-Leitlinie kann die Gabe von Speichelersatzmitteln erfolgen (Empfehlungsgrad 0).

5.2.2.3 Akupunktur

Akupunktur kann die Bildung von Neuropeptiden im Speichel steigern. Diese beeinflussen die Speichelsekretion mit Hilfe des sensorischen und vegetativen Nervensystem [110].

Die therapeutische Anwendung der Akupunktur zur Stimulation des Speichelflusses und der daraus resultierenden Verbesserung der Mundtrockenheit konnte in den beiden eingeschlossenen Studien [86, 87] nur eine temporäre Linderung der Xerostomie Symptome verzeichnen. Zudem sind die kleine Studienauswahl und die stark variierende Evidenz (4/3 vs. 2b/2+) beider dargestellten Studien limitierende Faktoren für die Bewertung. Eine weitere Problematik findet sich in der Anwendung unterschiedlicher Akupunkturtechniken innerhalb der Studien, die die Studienergebnisse in der Vergleichbarkeit einschränkt. Für die Verminderung des Hawthrone Effekts ist es von Vorteil der Interventionsgruppe eine Kontrollgruppe gegenüberzustellen, da Probanden ihr Verhalten ändern, wenn sie wissen, dass sie Teilnehmer einer Studie sind und die Wirksamkeit der Intervention anders einschätzen. Hierbei ist es am Effektivsten, wenn die Kontrollgruppe eine Schein-Akupunktur erhält bei der neutrale Punkte mit Nadeln versehen werden, da dadurch die Verblindung innerhalb einer Studie ermöglicht wird [111, 112]. Meist werden die positiven Effekte der Akupunktur nur subjektiv von den Patienten und nur über einen begrenzten Zeitraum wahrgenommen [86]. Die Akupunkturstudien verwendeten unterschiedliche Punkte zur Akupunktur, was eine Vergleichbarkeit erschwerte. Ein weiterer Unterschied bestand darin, dass ein Einschlusskriterium die Pilocarpin-Behandlung vor der Akupunktur Behandlung war [87]. Aufgrund der unterschiedlichen Qualität der Studien bezüglich der Studiengröße (n = 18 vs. n = 145) und der Heterogenität der angewandten Techniken durch den Akupunkteur wurde innerhalb der S3-Leitlinie nur eine schwache Empfehlung (0-Empfehlung) zur therapeutischen Akupunktur Behandlung ausgesprochen.

5.2.2.4 Weitere Interventionen

Für die Therapie mit Cevimelin, die Luftbefeuchtung mit dem Vapotherm System und die hyperbare Sauerstofftherapie wurden Einzelstudien gefunden [88-90].

Zur therapeutischen Anwendung von Cevimelin wurde eine Studie von Chambers et al. gefunden. In dieser wurde die signifikante Verbesserung des unstimulierten Speichelflusses (sekundärer Endpunkt) für beide Studien (003 und 004) beschrieben. Dies führte zu einem angenehmeren Mundgefühl, woraus eine verbesserte Lebensqualität für die Patienten

resultierte. Ausschließlich in der Studie 003 konnten signifikante Gruppenunterschiede für den primären Endpunkt (abschließende Gesamtbewertung der Mundtrockenheit) gezeigt werden. Im Gegenteil dazu fanden sich in der Studie 004 keine signifikanten Gruppenunterschiede, da fast derselbe Patientenanteil der Placebogruppe im Verhältnis zur Interventionsgruppe eine Verbesserung des primären Endpunktes angab. Daher sind Unterschiede der Signifikanz beider Studien zu verzeichnen. Zudem wurde die Studie 003 vor Identifizierung aller beteiligten Zentren begonnen, wohingegen die Studie 004 nach Abschluss der Rekrutierung aller Zentren gestartet wurde. In beiden Studien konnte keine signifikante Verbesserung des stimulierten Speichelflusses unter Cevimelingabe beobachtet werden. Da nur zwei Studien mit teils widersprüchlichen Ergebnissen vorliegen und unter der Behandlung mit Cevimelin milde bis moderate Nebenwirkungen (Schwitzen, Übelkeit, Diarrhoe) auftreten kann es nicht zur Therapie empfohlen werden. Zudem ist Cevimelin in Deutschland nicht zugelassen.

Die Verwendung von zwei Luftbefeuchtungssystemen zur Therapie der radiogenen Xerostomie konnte keine Verbesserung der Symptome verzeichnen. Die Idee, durch höhere und zusätzlich angewärmte Luftfeuchtigkeit die Trockenheit im Mund zu vermindern, wurde immer wieder untersucht. Erste Studien zur Befeuchtung von respiratorischer Mucosa führten Ophir und Elad durch [113], in denen sie signifikante Ergebnisse durch Wasserdampfbehandlungen erhielten. In der Studie von Criswell et al. veranlasste die Unzufriedenheit der Patienten über das System, die zu lauten Geräusche der Pumpe und der kleine Wassertank, der nicht ausreichend groß war, um das Gerät dauerhaft in der Nacht zu nutzen, die Probanden zum Abbruch der Teilnahme. Auch die nasale Kanüle wurde als unangenehm beschrieben. Dennoch kann eine regelmäßige Wasserzufuhr als Maßnahme zur Linderung der Beschwerden eines trockenen Mundes dienlich sein. Ohne Nachweis der Effektivität bei einer Einzelstudie mit kleiner Patientenzahl wird die Behandlung in der S3-Leitlinie nicht empfohlen.

Die hyperbare Sauerstofftherapie ist eine akzeptierte Methode zur Wundheilung. Durch Steigerung der Sauerstoffzufuhr erhöhen sich der Sauerstoffanteil im Blut und gleichzeitig die Blutdurchflussrate. Dies ermöglicht eine schnellere Sauerstofflieferung ins Gewebe und einen besseren Heilungsprozess [114]. In der Studie von Gerlach et al. konnte eine Verbesserung der Symptomatik erfasst werden. Jedoch wurden die Ergebnisse nur mit einer subjektiven Bewertungsmethodik erhoben. So konnte mit Hilfe des Fragebogens QLQ-H&N35 (EORTC) nach der Behandlung mit HBOT nachgewiesen werden, dass sich die Parameter Schlucken, Geschmack, Mundtrockenheit und Speichelmenge signifikant verbesserten. Jedoch muss beachtet werden, dass diese Therapiemaßnahme aufgrund des zeitlichen Aufwandes und der technischen Voraussetzung in ihrer Praktikabilität eingeschränkt ist. Zusätzlich ist anzumerken, dass oftmals keine HBO-Kammern zur therapeutischen Behandlung der Radioxerostomie zur

Verfügung stehen. Die hohe Belastung der Patienten durch die HBOT (100 % Sauerstoff mit erhöhtem Druck von 2,5 Bar über 90 min einatmen) ist ein weiterer Nachteil der Methode und sollte berücksichtigt werden. Entscheidend sind jedoch die kleine Probandenzahl, die fehlende Kontrollgruppe und die fehlenden objektiven Messparameter, die diese Studie nur als Trend darstellen und daher nicht als Empfehlung in der S3-Leitlinie aufgenommen wurde.

5.2.3 Resultat der Hauptergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit

Die Auswahl der Bestrahlungstechnik (IMRT) wurde vom Leitlinien Panel als „starke“ Empfehlung mit Empfehlungsgrad A verabschiedet. Für die weiteren prophylaktischen Maßnahmen dagegen wurden schwächere bzw. keine Empfehlungen ausgesprochen. Amifostin, Akupunktur und operative Speicheldrüsenverlagerung konnte aufgrund der vorliegenden Evidenz ein Empfehlungsgrad von 0 gegeben werden. Pilocarpin sollte, so die abschließende Entscheidung des Leitliniengremiums, nicht prophylaktisch verwendet werden (Empfehlungsgrad B) [115].

Evidenzbasiert kann nur Pilocarpin als therapeutische Maßnahmen empfohlen werden (Empfehlungsgrad A). Hingegen können Akupunktur und Speichelersatzmitteln als Behandlung erwogen werden (Empfehlungsgrad 0). Weitere therapeutische Maßnahmen wie Luftbefeuchtung (Vapotherm), hyperbare Oxygenierung und Cevimelin können aufgrund der fehlenden Evidenz nicht empfohlen werden, da jeweils nur eine Studie zu den Anwendungen gefunden wurde. Somit stützt sich die Therapie der radiogenen Xerostomie ausschließlich auf das Pilocarpin [75, 115].

5.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Das Ziel dieser Arbeit war es mit Hilfe einer systematischen Suche die aktuelle Evidenz zur Prophylaxe und Therapie der Strahlentherapie induzierter Xerostomie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren darzustellen.

Derzeit kann ausschließlich die intensitätsmodulierte Strahlentherapie uneingeschränkt als wirksame Prophylaxe Maßnahme empfohlen werden, sie ist jedoch bereits als Standardtechnik zur Bestrahlug von Kopf-Hals-Tumoren etabliert. Hierbei führt die geringere Bestrahlungsdosis zum Schutz der großen Speicheldrüsen und damit zum Schutz vor Nebenwirkungen wie der Xerostomie.

Medikamente können dagegen nicht oder nur sehr eingeschränkt zur Prophylaxe der Xerostomie empfohlen werden. Zum einen ist die Wirkung der Substanzen in den ausgewerteten Studien in Bezug auf die Endpunkte wechselhaft, zum anderen treten häufig Nebenwirkungen auf. Ein Medikament zur Prophylaxe einer Nebenwirkung sollte aber wirksam sein und möglichst wenige eigene Nebenwirklungen auslösen. Amifostin zeigt in den Studien ein sehr heterogenes Nebenwirkungsprofil, so dass sein Einsatz nur mit dem Empfehlungsgrad 0 empfohlen werden kann. Durch die widersprüchlichen Aussagen der Studien über die Wirksamkeit einer Prophylaxe mit Pilocarpin kann auch dieses Medikament nicht empfohlen werden. Für andere Substanzen ist die Studienlage für oder gegen eine Empfehlung unzureichend. Auch für alternative Maßnahmen wie Akupunktur stehen Studien mit größerer Probandenzahl aus.

In der Therapie der Xerostomie steht mit Pilocarpin ein erprobtes und wirkungsvolles Mittel zur Verfügung. Hier lassen die Studien auch eine Empfehlung eines Applikationsschemas und einen Cut-Off für Nichtansprechen zu. Das Nebenwirkungsspektrum des Medikaments lässt allerdings andere Behandlungsalternativen wünschenswert sein. Die Linderung der Symptome der Xerostomie kann mit Hilfe verschiedener Speichelersatzmittel und Akupunktur erfolgen. Speichelersatzmittel sind in verschiedenen Studien einzeln, aber kaum im Vergleich untereinander getestet, die Präferenz des Patienten ist hier ausschlaggebend. Wie in der Prophylaxe fehlen auch in der Therapie Akupunktur-Studien, die den positiven Effekt der bisherigen Evidenz untermauern.

Zur Therapie der Radioxerostomie gibt es bereits weitere Ansätze, die noch im Stadium der Phase I / II Studien sind. Sie beinhalten beispielsweise den Gentransfer des humanen Aquaporin-1 Gens (hAQP1) in die duktalen Zellen der Speicheldrüse, um die Speicheldrüsenhypofunktion nach RT auf zellulärer Ebene zu korrigieren. Die ersten Ergebnissen bereits durchgeführter klinischer Studien [116, 117] weisen vielversprechende und signifikante Verbesserungen der Parotis-Fließrate und der Stimulierbarkeit der Fließrate

auf. Für einen Einsatz dieser Methode müssen jedoch noch weitere Studien durchgeführt werden.

Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren erhalten je nach Tumorentität eine Kombination aus chirurgischen Eingriffen, Chemo- und Radiotherapie, wobei vor allem die Radiotherapie zu Mundtrockenheit führt. Diese für den Patienten sehr unangenehme Nebenwirkung kann bislang vor allem durch die Auswahl einer optimal wirksamen und zugleich durch eine schonenden Bestrahlungstechnik verhindert werden, so dass es erst gar nicht zu Schwierigkeiten beim Sprechen, Schlucken und dem Geschmackssinn kommt. Jedoch besteht weiterhin ein hoher Forschungsbedarf, um andere prophylaktische Maßnahmen zu entwickeln und verträgliche Therapiemaßnahmen zu erforschen.

6 Zusammenfassung

Diese systematische Übersichtsarbeit zur Strahlentherapie induzierten Xerostomie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren konnte 49 Studien zu Prophylaxe- und Therapieverfahren einschließen und davon 35 Studien in Forest Plots dargestellt werden.

Zur Prophylaxe der radiogener Xerostomie wurden insgesamt 33 Studien gefunden und ausgewertet. Diese ließen sich in sechs Kategorien Amifostin, Pilocarpin, Akupunktur, Radiotherapietechniken, operative Speicheldrüsenverlagerungen und andere Interventionen einteilen. Ausschließlich die Bestrahlungstechnik intensitätsmodulierte Strahlentherapie zeigte eine wirksame und verträgliche Prophylaxe die eine Dosisreduktion an den großen Speicheldrüsen ermöglicht und diese schont. Daher wird die IMRT als Standardtherapie eingesetzt. Die Evidenz zu Amifostin, der operativen Speicheldrüsenverlagerung und der Akupunktur führte nur zu einer sehr schwachen Empfehlung mit dem Empfehlungsgrad 0. Grund ist einerseits das hohe Nebenwirkungspotential der Substanzen, zum anderen die unzureichende Studienlage mit heterogenen Endpunkten, Messzeitpunkten, kleinen Patientenzahlen und geringen Studienzahlen pro Maßnahme.

Im Bereich der Therapie der radiogenen Xerostomie wurden 16 Studien gefunden, die in vier Kategorien untergliedert werden konnten (Pilocarpin, Speichelersatzmittel, Akupunktur, weitere Interventionen). Die Gabe des Medikamentes Pilocarpin wird als einziges Medikament in der therapeutischen Behandlung empfohlen, dennoch sind neben der Wirksamkeit die Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Eine genaue Applikationsangabe wird für Pilocarpin angegeben. Zu den verschiedenen Speichelersatzmitteln existiert nur eine geringe Anzahl an Studien, die letztendlich keine expliziten Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit dieser machen können. Allerdings ist die Anwendung der Speichelersatzmittel individuell durch die Patienten zur Linderung der Xerostomie Symptome sinnvoll. Für die therapeutische Akupunkturbehandlung ist die Datenlage sehr gering, so dass eine positive Wirkung nicht eindeutig bewiesen werden konnte. Zu den weiteren Interventionsmaßnahmen wie Luftbefeuchtungssysteme, Cevimelin und der hyperbaren Sauerstofftherapie kann aufgrund der niedrigen Evidenzlage keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Die Studienlage zu prophylaktischen und therapeutischen Behandlungsmethoden der radiogenen Xerostomie zeigt, dass es hohen Bedarf an wirksamen Prophylaxe- und Therapiemaßnahmen der Xerostomie gibt. Für die Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren ist es insbesondere von Bedeutung das Auftreten der radiogenen Xerostomie durch prophylaktische Maßnahmen zu vermindern, um einen Erhalt der Lebensqualität zu erreichen. Die Weiterentwicklung der Bestrahlungstechnik stellt dafür die wichtigste Komponente dar. In weiteren oder fortführenden Studien sollten vor allem medikamentöse und nicht

medikamentöse Interventionen untersucht werden, die bei geringem Nebenwirkungspotential eine zusätzliche prophylaktische Wirkung oder wirkungsvolle Therapie sein könnten. In der S3-Leitlinie „Supportive Therapie für onkologische PatientInnen“ wurde die zusammengefasste Evidenz dieser Übersichtsarbeit eingeschlossen und in evidenzbasierten Statements und Empfehlungen aufgenommen. Diese wurden in Konsensuskonferenzen durch die Mandatsträger der beteiligten Fachgesellschaften und Arbeitsgemeinschaften mit überwiegender Mehrheit konsentiert.

7 Literaturverzeichnis

1. Lovelace, T.L., et al., *Management of radiotherapy-induced salivary hypofunction and consequent xerostomia in patients with oral or head and neck cancer: meta-analysis and literature review.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2014. **117**(5): p. 595-607.
2. Gu, J., et al., *Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials.* PLoS One, 2014. **9**(5): p. e95968.
3. Buglione, M., et al., *Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Xerostomia and trismus (Part 2). Literature review and consensus statement.* Crit Rev Oncol Hematol, 2016. **102**: p. 47-54.
4. Tribius, S. and C. Bergelt, *Intensity-modulated radiotherapy versus conventional and 3D conformal radiotherapy in patients with head and neck cancer: is there a worthwhile quality of life gain?* Cancer Treat Rev, 2011. **37**(7): p. 511-9.
5. Jha, N., et al., *Prevention of radiation induced xerostomia by surgical transfer of submandibular salivary gland into the submental space.* Radiother Oncol, 2003. **66**(3): p. 283-9.
6. Teguh, D.N., et al., *Early hyperbaric oxygen therapy for reducing radiotherapy side effects: early results of a randomized trial in oropharyngeal and nasopharyngeal cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **75**(3): p. 711-6.
7. Gorsky, M., et al., *The efficacy of pilocarpine and bethanechol upon saliva production in cancer patients with hyposalivation following radiation therapy.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2004. **97**(2): p. 190-5.
8. online, A., *Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie Methodische Empfehlungen ("Leitlinie für Leitlinien", Stand Dez. 2004)* 2004.
9. von Bultzingslowen, I., et al., *Salivary dysfunction associated with systemic diseases: systematic review and clinical management recommendations.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2007. **103 Suppl**: p. S57 e1-15.
10. Mese, H. and R. Matsuo, *Salivary secretion, taste and hyposalivation.* J Oral Rehabil, 2007. **34**(10): p. 711-23.
11. Napenas, J.J., M.T. Brennan, and P.C. Fox, *Diagnosis and treatment of xerostomia (dry mouth).* Odontology, 2009. **97**(2): p. 76-83.
12. Tschoppe, P. and A.M. Kielbassa, *Trockener Mund, schutzlose Zähne - Eine verminderte Speichelsekretion stört das physiologische Milieu der Mundhöhle. Schluckprobleme, Schmerzen und rascher Zahnverfall sind die Folge.* , in *Zahnarzt Praxis*2010, Medien&Medizin Verlag Zürich.
13. Pinna, R., et al., *Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage.* Ther Clin Risk Manag, 2015. **11**: p. 171-88.
14. Dreizen, S., et al., *Oral complications of cancer radiotherapy.* Postgrad Med, 1977. **61**(2): p. 85-92.
15. Almstahl, A. and M. Wikstrom, *Oral microflora in subjects with reduced salivary secretion.* J Dent Res, 1999. **78**(8): p. 1410-6.
16. Vissink, A., F. Spijkervet, and M.T. Brennan, *Xerostomia and Dental Problems in the Head and Neck Radiation Patient* in *The MASCC Textbook of Cancer Supportive Care and Survivorship*, I.N. Olver, Editor. 2010, Springer US. p. pp 213-221.
17. Porter, S.R., S. Fedele, and K.M. Habbab, *Xerostomia in head and neck malignancy.* Oral Oncol, 2010. **46**(6): p. 460-3.
18. Argiris, A., et al., *Head and neck cancer.* Lancet, 2008. **371**(9625): p. 1695-709.

19. Schweiz, K. *Die Radiotherapie - Die Strahlentherapie, Ein Ratgeber der Krebsliga für Betroffene und Angehörige*. 2011; Available from: https://assets.krebsliga.ch/downloads/1010.pdf.
20. Bhide, S.A., et al., *Clinical evaluation of intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancers.* Br J Radiol., 2012. **85**(1013): p. 487–494. .
21. Vissink, A., et al., *Acute irradiation effects on morphology and function of rat submandibular glands.* J Oral Pathol Med, 1991. **20**(9): p. 449-56.
22. Burlage, F.R., et al., *Parotid and submandibular/sublingual salivary flow during high dose radiotherapy.* Radiother Oncol, 2001. **61**(3): p. 271-4.
23. Lambrecht, M., D. Nevens, and S. Nuyts, *Intensity-modulated radiotherapy vs. parotid-sparing 3D conformal radiotherapy. Effect on outcome and toxicity in locally advanced head and neck cancer.* Strahlentherapie und Onkologie, 2013. **189**(3): p. 223-9.
24. Ghosh-Laskar, S., et al., *Prospective randomized controlled trial to compare 3-dimensional conformal radiotherapy to intensity-modulated radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: Long-term results.* Head Neck, 2015.
25. Gupta, T., et al., *Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial.* Radiother Oncol, 2012. **104**(3): p. 343-8.
26. Nutting, C.M., et al. *Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial*. The lancet oncology, 2012. **12**, 127-36 DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70290-4.
27. Haddad, P. and M. Karimi, *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of concomitant pilocarpine with head and neck irradiation for prevention of radiation-induced xerostomia.* Radiother Oncol, 2002. **64**(1): p. 29-32.
28. Scarantino, C., et al., *Effect of pilocarpine during radiation therapy: results of RTOG 97-09, a phase III randomized study in head and neck cancer patients.* J Support Oncol, 2006. **4**(5): p. 252-8.
29. Krebsinformationsdienst, D.K.-. *Mundtrockenheit nach Bestrahlung – was tun?* 2014; Available from: https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/mundtrockenheit/mundtrockenheit-index.php.
30. Chambers, M.S., D.I. Rosenthal, and R.S. Weber, *Radiation-induced xerostomia.* Head Neck, 2007. **29**(1): p. 58-63.
31. AWMF. *AWMF-Regelwerk Leitlinien: Graduierung der Empfehlungen*.
32. Higgins, J.P., et al., *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials.* BMJ, 2011. **343**: p. d5928.
33. Shea, B.J., et al., *AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews.* J Clin Epidemiol, 2009. **62**(10): p. 1013-20.
34. Moher, D., et al., *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement.* J Clin Epidemiol, 2009. **62**(10): p. 1006-12.
35. Harbour, R. and J. Miller, *A new system for grading recommendations in evidence based guidelines.* BMJ, 2001. **323**(7308): p. 334-6.
36. Phillips B, et al. *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence.* . 2001; Available from: http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/.
37. Hozo, S.P., B. Djulbegovic, and I. Hozo, *Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample.* BMC Med Res Methodol, 2005. **5**: p. 13.
38. (RevMan), R.M., *Review Manager (RevMan), The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration: Copenhagen.* 2014.

39. Higgins, J. and S. Green, editors. , *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.0.2 [updated September 2009].* The Cochrane Collaboration 2008, 2011.
40. Lewis, S. and M. Clarke, *Forest plots: trying to see the wood and the trees.* BMJ, 2001. **322**(7300): p. 1479-80.
41. Rucker, G., et al., *Undue reliance on I(2) in assessing heterogeneity may mislead.* BMC Med Res Methodol, 2008. **8**: p. 79.
42. Higgins, J.P. and S.G. Thompson, *Quantifying heterogeneity in a meta-analysis.* Stat Med, 2002. **21**(11): p. 1539-58.
43. Higgins, J.P., et al., *Measuring inconsistency in meta-analyses.* BMJ, 2003. **327**(7414): p. 557-60.
44. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency.* J Clin Epidemiol, 2011. **64**(12): p. 1294-302.
45. Juni, P., D.G. Altman, and M. Egger, *Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials.* BMJ, 2001. **323**(7303): p. 42-6.
46. Egger, M., et al., *Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test.* BMJ, 1997. **315**(7109): p. 629-34.
47. Ressing, M., M. Blettner, and S.J. Klug, *Systematic literature reviews and meta-analyses: part 6 of a series on evaluation of scientific publications.* Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(27): p. 456-63.
48. Antonadou, D., et al., *Prophylactic use of amifostine to prevent radiochemotherapy-induced mucositis and xerostomia in head-and-neck cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **52**(3): p. 739-47.
49. Bardet, E., et al., *Subcutaneous compared with intravenous administration of amifostine in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy: final results of the GORTEC2000-02 phase III randomized trial.* J Clin Oncol, 2011. **29**(2): p. 127-33.
50. Brizel, D.M., et al., *Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer.* J Clin Oncol, 2000. **18**(19): p. 3339-45.
51. Buentzel, J., et al., *Intravenous amifostine during chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: a randomized placebo-controlled phase III study.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **64**(3): p. 684-91.
52. Jellema, A.P., et al., *Radiotherapy alone, versus radiotherapy with amifostine 3 times weekly, versus radiotherapy with amifostine 5 times weekly: A prospective randomized study in squamous cell head and neck cancer.* Cancer, 2006. **107**(3): p. 544-53.
53. Vacha, P., et al., *RC + CT + ARandomized phase III trial of postoperative radiochemotherapy +/- amifostine in head and neck cancer. Is there evidence for radioprotection?* Strahlenther Onkol, 2003. **179**(6): p. 385-9.
54. Veerasarn, V., et al. *Effect of Amifostine to prevent radiotherapy-induced acute and late toxicity in head and neck cancer patients who had normal or mild impaired salivary gland function*. Chotmaihet thangphaet [Journal of the Medical Association of Thailand], 2006. **89**, 2056-67.
55. Wasserman, T.H., et al., *Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control, and survival after radiotherapy for head-and- neck cancer: 2-year follow-up of a prospective, randomized, phase III trial.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **63**(4): p. 985-90.
56. Burlage, F.R., et al., *Protection of salivary function by concomitant pilocarpine during radiotherapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(1): p. 14-22.
57. Gornitsky, M., et al., *Double-blind randomized, placebo-controlled study of pilocarpine to salvage salivary gland function during radiotherapy of patients with head and neck cancer.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2004. **98**(1): p. 45-52.

58. Nyarady, Z., et al., *A randomized study to assess the effectiveness of orally administered pilocarpine during and after radiotherapy of head and neck cancer.* Anticancer Res, 2006. **26**(2B): p. 1557-62.
59. Warde, P., et al., *A Phase III placebo-controlled trial of oral pilocarpine in patients undergoing radiotherapy for head-and-neck cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **54**(1): p. 9-13.
60. Kam, M.K., et al., *Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients.* J Clin Oncol, 2007. **25**(31): p. 4873-9.
61. Pow, E.H., et al., *Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **66**(4): p. 981-91.
62. Tribius, S., et al., *Xerostomia after radiotherapy. What matters--mean total dose or dose to each parotid gland?* Strahlentherapie und Onkologie, 2013. **189**(3): p. 216-22.
63. Braga, F.P., et al., *Acupuncture for the prevention of radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer.* Pesquisa Odontologica Brasileira = Brazilian Oral Research, 2011. **25**(2): p. 180-5.
64. Meng, Z., et al., *Randomized controlled trial of acupuncture for prevention of radiation-induced xerostomia among patients with nasopharyngeal carcinoma.* Cancer, 2012. **118**(13): p. 3337-44.
65. Meng, Z., et al., *Sham-controlled, randomised, feasibility trial of acupuncture for prevention of radiation-induced xerostomia among patients with nasopharyngeal carcinoma.* Eur J Cancer, 2012. **48**(11): p. 1692-9.
66. Jha, N., et al., *Phase III randomized study: oral pilocarpine versus submandibular salivary gland transfer protocol for the management of radiation-induced xerostomia.* Head Neck, 2009. **31**(2): p. 234-43.
67. Rieger, J.M., et al., *Functional outcomes related to the prevention of radiation-induced xerostomia: oral pilocarpine versus submandibular salivary gland transfer.* Head Neck, 2012. **34**(2): p. 168-74.
68. Zhang, Y., et al., *Prevention of radiation-induced xerostomia by submandibular gland transfer.* Head Neck, 2012. **34**(7): p. 937-42.
69. Zhang, X., et al. *Clinical observation of submandibular gland transfer for the prevention of xerostomia after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: A prospective randomized controlled study of 32 cases*. Radiation oncology (London, England), 2014. **9**, DOI: 10.1186/1748-717X-9-62.
70. Buntzel, J., et al., *Limited effects of selenium substitution in the prevention of radiation-associated toxicities. results of a randomized study in head and neck cancer patients.* Anticancer Res, 2010. **30**(5): p. 1829-32.
71. Grotz, K.A., et al., *[Prospective double-blind study of prophylaxis of radioxerostomia with Coumarin/Troxerutine in patients with head and neck cancer].* Strahlenther Onkol, 1999. **175**(8): p. 397-403; discussion 404.
72. Jaguar, G.C., et al., *Double blind randomized prospective trial of bethanechol in the prevention of radiation-induced salivary gland dysfunction in head and neck cancer patients.* Radiother Oncol, 2015. **115**(2): p. 253-6.
73. Jham, B.C., et al., *A randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent radiotherapy-induced salivary gland damage in patients with head and neck cancer.* Oral Oncol, 2007. **43**(2): p. 137-42.
74. Witsell, D.L., S. Stinnett, and M.S. Chambers, *Effectiveness of cevimeline to improve oral health in patients with postradiation xerostomia.* Head Neck, 2012. **34**(8): p. 1136-42.

75. Horiot, J.C., et al., *Post-radiation severe xerostomia relieved by pilocarpine: a prospective French cooperative study.* Radiother Oncol, 2000. **55**(3): p. 233-9.
76. Johnson, J.T., et al., *Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer.* N Engl J Med, 1993. **329**(6): p. 390-5.
77. Jacobs, C.D. and M. van der Pas, *A multicenter maintenance study of oral pilocarpine tablets for radiation-induced xerostomia.* Oncology (Williston Park), 1996. **10**(3 Suppl): p. 16-20.
78. LeVeque, F.G., et al., *A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients.* J Clin Oncol, 1993. **11**(6): p. 1124-31.
79. Taweechaisupapong, S., et al., *Efficacy of pilocarpine lozenge for post-radiation xerostomia in patients with head and neck cancer.* Aust Dent J, 2006. **51**(4): p. 333-7.
80. Andersson, G., et al., *Comparison of the effect of the linseed extract Salinum and a methyl cellulose preparation on the symptoms of dry mouth.* Gerodontology, 1995. **12**(1): p. 12-7.
81. Dirix, P., et al. *Efficacy of the BioXtra dry mouth care system in the treatment of radiotherapy-induced xerostomia*. Supportive care in cancer, 2007. **15**, 1429-36.
82. Epstein, J.B., et al., *A double-blind crossover trial of Oral Balance gel and Biotene toothpaste versus placebo in patients with xerostomia following radiation therapy.* Oral Oncol, 1999. **35**(2): p. 132-7.
83. Momm, F., et al., *Different saliva substitutes for treatment of xerostomia following radiotherapy. A prospective crossover study.* Strahlenther Onkol, 2005. **181**(4): p. 231-6.
84. Shahdad, S.A., et al., *A double-blind, crossover study of Biotene Oralbalance and BioXtra systems as salivary substitutes in patients with post-radiotherapy xerostomia.* Eur J Cancer Care (Engl), 2005. **14**(4): p. 319-26.
85. Warde, P., et al., *A phase II study of Biotene in the treatment of postradiation xerostomia in patients with head and neck cancer.* Support Care Cancer, 2000. **8**(3): p. 203-8.
86. Simcock, R., et al., *ARIX: a randomised trial of acupuncture v oral care sessions in patients with chronic xerostomia following treatment of head and neck cancer.* Ann Oncol, 2013. **24**(3): p. 776-83.
87. Johnstone, P.A., et al., *Acupuncture for pilocarpine-resistant xerostomia following radiotherapy for head and neck malignancies.* International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2001. **50**(2): p. 353-7.
88. Chambers, M.S., et al., *Cevimeline for the treatment of postirradiation xerostomia in patients with head and neck cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(4): p. 1102-9.
89. Criswell, M.A. and C.K. Sinha, *Hyperthermic, supersaturated humidification in the treatment of xerostomia.* Laryngoscope, 2001. **111**(6): p. 992-6.
90. Gerlach, N.L., et al., *The effect of hyperbaric oxygen therapy on quality of life in oral and oropharyngeal cancer patients treated with radiotherapy.* International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery, 2008. **37**(3): p. 255-9.
91. Anne, P.R., et al., *A Phase II trial of subcutaneous amifostine and radiation therapy in patients with head-and-neck cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **67**(2): p. 445-52.
92. Koukourakis, M.I., *Amifostine: is there evidence of tumor protection?* Semin Oncol, 2003. **30**(6 Suppl 18): p. 18-30.
93. Antonadou, D., et al., *Amifostine reduces radiochemotherapy-induced toxicities in patients with locally advanced non-small cell lung cancer.* Semin Oncol, 2003. **30**(6 Suppl 18): p. 2-9.

94. Bardet, E., et al., *Preliminary data of the GORTEC 2000-02 phase III trial comparing intravenous and subcutaneous administration of amifostine for head and neck tumors treated by external radiotherapy.* Semin Oncol, 2002. **29**(6 Suppl 19): p. 57-60.
95. Naik, P.N., et al., *Acupuncture: An Alternative Therapy in Dentistry and Its Possible Applications.* Med Acupunct, 2014. **26**(6): p. 308-314.
96. Seikaly, H., et al., *Long-term outcomes of submandibular gland transfer for prevention of postradiation xerostomia.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2004. **130**(8): p. 956-61.
97. Puspitasari, I.M., et al., *Updates on clinical studies of selenium supplementation in radiotherapy.* Radiat Oncol, 2014. **9**: p. 125.
98. Fife, R.S., et al., *Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjogren syndrome: a randomized trial.* Arch Intern Med, 2002. **162**(11): p. 1293-300.
99. Brizel, D.M. and J. Overgaard, *Does amifostine have a role in chemoradiation treatment?* Lancet Oncol, 2003. **4**(6): p. 378-81.
100. Sasse, A.D., et al., *Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: results of a meta-analysis.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **64**(3): p. 784-91.
101. Spencer, C.M. and K.L. Goa, *Amifostine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential as a radioprotector and cytotoxic chemoprotector.* Drugs, 1995. **50**(6): p. 1001-31.
102. Furness, S., et al., *Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions.* Cochrane Database Syst Rev, 2013. **8**: p. CD009603.
103. Sood, A.J., et al., *Salivary gland transfer to prevent radiation-induced xerostomia: a systematic review and meta-analysis.* Oral Oncol, 2014. **50**(2): p. 77-83.
104. Marta, G.N., et al., *Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: systematic review and meta-analysis.* Radiother Oncol, 2014. **110**(1): p. 9-15.
105. Eisbruch, A., et al., *Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **45**(3): p. 577-87.
106. Chao, K.S., et al., *Intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal carcinoma: impact of tumor volume.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **59**(1): p. 43-50.
107. Epstein, J.B., et al., *A clinical trial of bethanechol in patients with xerostomia after radiation therapy. A pilot study.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1994. **77**(6): p. 610-4.
108. Zandim-Barcelos, D.L., et al., *Saliva substitutes in combination with high-fluoride gel on dentin remineralization.* Clin Oral Investig, 2015. **19**(2): p. 289-97.
109. Hahnel, S., et al., *Saliva substitutes for the treatment of radiation-induced xerostomia--a review.* Support Care Cancer, 2009. **17**(11): p. 1331-43.
110. Jedel, E., *Acupuncture in xerostomia--a systematic review.* J Oral Rehabil, 2005. **32**(6): p. 392-6.
111. White, A.R., J. Filshie, and T.M. Cummings, *Clinical trials of acupuncture: consensus recommendations for optimal treatment, sham controls and blinding.* Complement Ther Med, 2001. **9**(4): p. 237-45.
112. Dincer, F. and K. Linde, *Sham interventions in randomized clinical trials of acupuncture--a review.* Complement Ther Med, 2003. **11**(4): p. 235-42.
113. Ophir, D. and Y. Elad, *Effects of steam inhalation on nasal patency and nasal symptoms in patients with the common cold.* Am J Otolaryngol, 1987. **8**(3): p. 149-53.
114. Bennett, M.H., et al., *Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury.* Cochrane Database Syst Rev, 2005(3): p. CD005005.
115. Feyer, P., et al., *LEITLINIEN IN DER RADIOONKOLOGIE "Supportive Maßnahmen", Version 2006.* 2006.

116. Baum, B.J., et al., *Early responses to adenoviral-mediated transfer of the aquaporin-1 cDNA for radiation-induced salivary hypofunction.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. **109**(47): p. 19403-7.
117. Baum, B.J., et al., *Development of a gene transfer-based treatment for radiation-induced salivary hypofunction.* Oral Oncol, 2010. **46**(1): p. 4-8.

Thesen

1. Die Xerostomie tritt häufig als Nebenwirkung der Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren auf und ist bedingt durch die Hyposalivation der großen Speicheldrüsen. Das trockene Mundgefühl wird von jedem Patienten individuell unterschiedlich stark empfunden. Daher werden zum Assessment zum einen subjektiven Parameter in Form von Fragebögen und zum anderen objektive Parameter wie die Speichelflussraten mit Hilfe der Sialometrie und Szintigraphie erfasst.

2. Zur Prophylaxe von Radiotherapie induzierter Xerostomie kann derzeit ausschließlich die Bestrahlungstechnik der intensitätsmodulierten Radiotherapie empfohlen werden, die eine verminderte Strahlenbelastung der großen Speicheldrüsen ermöglicht. Durch die Aufrechterhaltung der Speicheldrüsenfunktion kann die Inzidenz der radiogenen Xerostomie vermindert werden (RR: 2,14; 95 % KI: 1,75-2,62).

3. Die prophylaktische Anwendung des Medikamentes Amifostin weist unter Radiochemotherapie eine signifikante Verminderung der Inzidenz der radiogenen Xerostomie auf (RR: 2,57; 95 % KI: 1,36-4,84). Ein ähnlich positives Ergebnis zeigte sich auch unter alleiniger Radiotherapie (RR: 1,57; 95 % KI: 1,27-1,93). Dieses Medikament wurde von der FDA und der EMA zur Behandlung der radiogenen Xerostomie anerkannt, jedoch wurde es aufgrund seines hohen Nebenwirkungsprofils durch das LL Panel nur sehr schwach empfohlen.

4. Zur Therapie der Xerostomie liegt nur für Pilocarpin ausreichend positive Evidenz vor (RR: 2,00; 95 % KI: 1,21–3,29; RR: 1,93; 95 % KI: 1,15–3,24; RR: 1,77; 95 % KI: 1,15–2,70; RR: 1,64; 95 % KI: 1,04–2,59; RR: 1,50; 95 % KI: 0,93–2,41; RR: 5,75; 95 % KI: 2,23 – 14,81). Für die therapeutische Anwendung des Medikaments Pilocarpin zur Reduzierung der Inzidenz der Strahlentherapie induzierten Xerostomie wurde eine starke Empfehlung gegeben. Eine orale Applikation von 5 mg dreimal täglich wird empfohlen, dabei sind Nebenwirkungen zu berücksichtigen.

5. Die Anwendung von Speichelersatzmittel oder Mundtrockenheitspflegesystemen zur Therapie der Strahlentherapie induzierten Xerostomie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren kann empfohlen werden. Die Präparate sind im Test gegen Placebo wirksam (RR: -0,80; 95 % KI: -0,86 - (-0,74); RR: -0,70; 95 % KI: -0,76 - (-0,64); RR: 1,60; 95 % KI: 1,14 – 2,06). Vergleiche der Substanzen untereinander sind nur begrenzt erfolgt. Die

Wirksamkeit dieser Produkte auf das trockene Mundgefühl wird durch den Patienten sehr unterschiedlich empfunden, so dass der Einsatz verschiedener Speichelerstsatzmittel individuell auf den Patienten angepasst werden sollte.

6. Die Akupunkturbehandlung der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren wurde sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch zur Verhinderung bzw. Verminderung der radiogenen Xerostomie in den hier eingeschlossenen Studien betrachtet. Zur prophylaktischen Anwendung kann die Akupunktur empfohlen werden. Die subjektiven (trockenes Mundgefühl) und objektiven Parameter (stimulierte und unstimulierte Speichelflussraten) waren unter prophylaktischer Akupunkturbehandlung verbessert. Dies zeigte sich jedoch bei der therapeutischen Anwendung nicht so stark. Insgesamt stellt sich hier die Studienlage aber noch unbefriedigend dar.

Anlagen

Anlage 1 Suchstrategien

Suche am 19.06.2014 (Central), Updatesuche am 20.01.2016

#1 MESH descriptor Xerostomia explode all trees

#2 Xerostomi* near (cancer or neoplasm* or carcinoma)

#3 Xerostomi* near (chemotherap* or chemoradiotherap* or radiotherap*)

#4 MESH descriptor Salivary Gland Diseases explode all trees

#5 MESH descriptor head and neck neoplasms explode all trees

#6 MESH descriptor Tongue Cancer explode all trees

#7 MESH descriptor Tonsillar Neoplasms explode all trees

#8 MESH descriptor Salivary glands Cancer explode all trees

#9 MESH descriptor Nasopharyngeal Neoplasms explode all trees

#10 MESH descriptor Salivary Gland Diseases explode all trees

#11 (Hyposalivation or dry mouth or Salivary Hypofunction or oral dryness) near (cancer or neoplasm* or carcinoma)

#12 (Hyposalivation or dry mouth or Salivary Hypofunction or oral dryness) near (chemotherap* or chemoradiotherap* or radiotherap*)

#13 (Salivar* Flow Reduc*) near (cancer or neoplasm* or carcinoma or chemotherap* or chemoradiotherap* or radiotherap*)

#14 (Oral mucos* dryness) near (cancer or neoplasm* or carcinoma or chemotherap* or chemoradiotherap* or radiotherap*)

#15 (Mucosal ulcer*) near (cancer or neoplasm* or carcinoma or chemotherap* or chemoradiotherap* or radiotherap*)

16 (Reduc* Nutrition* intake) near (cancer or neoplasm* or carcinoma or chemotherap* or chemoradiotherap* or radiotherap*)

17 (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16)

Medline

Suche am 19.06.2015 (Ovid), Updatesuche am 20.01.2016

Suche am 06.08.2015 (Pubmed), Updatesuche am 20.01.2016

1 randomized controlled trial.pt.

2 controlled clinical trial.pt.

3 randomized.ab.

4 placebo.ab.

5 drug therapy.fs.

6 randomly.ab.

7 trial.ab.

8 groups.ab.

9 comparative study.ab.

10 (prospective and (study or trial)).ab.

11 or/1-10

12 (animals not (animals and humans)).sh.

13 11 not 12

14 exp Chemoradiotherapy/

15 exp Drug Therapy/co, mo

16 Exp consolidation chemotherapy/

17 Exp induction chemotherapy/

18 Exp maintenance chemotherapy/

19 Exp chemotherapy, adjuvant /

20 Exp chemotherapy, cancer, regional perfusion /

21 Exp antineoplastic combined chemotherapy protocols /

22 exp radiotherapy/ae,co [Adverse events, complications]

23 Neoadjuvant adj radiothera$.ab

24 Intensity adj3 modulated adj3 radiothera$.ab

25 3-dimensional adj3 conformal adj3 radiothera$.ab

26 or/14-25

27 exp Neoplasms/co, dt, nu, pc, th

28 exp neoplastic processes/

29 (neoplasm$ or neoplas$ or carcinom$).ab

30 (tumour$ or malignan$ or cancer$ or oncolog$).ab

46 exp Xerostomia/

47 Post adj3 irradiation adj3 Xerostomia.ab

48 Exp Salivary Gland Diseases/

49 or/ 46-48

50 Hyposalivation.ab

51 Dry Mouth.ab

52 Salivary Hypofunction.ab

53 Oral Dryness.ab

54 Salivary Flow adj3 Reduction.ab

55 Oral mucosa adj3 dryness.ab

56 Mucosal ulceration adj3 fissures.ab

57 MESH descriptor Xerostomia explode all trees

58 49 or51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57

59 chemoprotect$.ab.

60 exp Protective Agents/

61 protect$.ab.

62 ((supportiv$ adj3 care) or (supportiv$ strategy3 care)).ab

63 (prevention or prophylaxis).ab

64 treatment.ab

65 or/59-64

66 exp Pilocarpine/tu [Therapeutic Use]

67 exp Amifostine/tu [Therapeutic Use]

68 exp Acupuncture/

69 Submandibular adj3 gland transfer.ab

70 (Cumarin$ or Troxerutin$).ab.

71 Xialin$.ab

72 exp Saliva, Artificial/tu

73 Cevimelin$.ab

74 exp Bethanechol/tu [Therapeutic Use]

31 (myelodysplas$).ab

32 or/27-31

33 Head and neck cancer.ab

34 exp head and neck neoplasms/

35 exp Tongue Cancer/

36 exp Tonsillar Neoplasms/

37 Exp Salivary glands Cancer/

38 Salvia gland dysfunction.ab

39 (Murine adj3 submandibular adj3 glands adj3 Cancer).ab.

40 Oropharynx cancer/

41 exp Nasopharyngeal Neoplasms/

42 Oral Cavity.ab

43 (Hypopharyxorlarynx adj3 Carcinoma).ab.

44 or/33-43

45 26 or 32 or 44

75 Hyperbaric$ adj3 oxygen$.ab

76 (Gustator$ adj3 stimulant$).ab

77 (Mechanic$ adj3 Stimulant$).ab

78 (Electrical$ adj3 Stimulant$).ab

79 (Bioten$ or (mouth adj3 wash) or (chewing adj3 gum) or (oral adj3 balance adj3 gel)).ab.

80 exp Toothpastes/tu

81 or/ 66-80

82 65 or 81

110 13 and 45 and 58 and 82

Verwendete Abkürzungen:

pt	Publication type
ab	Abstract
fs	Floating subheadings
sh	Subject heading
ae	Adverse events
to	Toxicity
tu	Therapeutic use
ci	Chemically induced
pc	Prevention and control
co	Complication
dt	Drug therapy
nu	Nursing
th	Therapy
mo	Mortality

Anlage 2 Evidenztabellen zur Prophylaxe der Strahlentherapie induzierten Xerostomie

Amifostin

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Antonadou 2002, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.	Monozen-terisch, randomisiert-kontrollierte-Studie zweiarmig N=50 (45) Griechenland Januar 1997 bis Januar 1998	HNSCC (Naso-, oropharynx, larynx) Ami: m (13)/f (9) PLA: m(16)/f (7) Ø Alter:(SD) IG 53.3 (9.9)a KG 60.3 (5.5) a Konv. RT/CXT (2-Gy Fraktionen, 5d wöchentl., Gesamt: 60–74 Gy, Carboplatin (90 mg/m^2) Infusion 1x/wö vor RT	N=22 IG Amifostin (300 mg/m^2 i.v.) 15 – 30 min vor RXT/CXT für 6 – 7,5 Wochen	N=23 KG RXT/CXT allein	**Primärer Endpunkt:** Inzidenz v. später Xero Grad 2 oder größer (3 Monat nach Behandlung sinitiation) in Anwesen-heit o. Ab-wesenheit v. Amifostin; Inzidenz von akuter Mukositis und Dysphagie Grad ≥2	Inzidenz von später Xero 3 Monate 27 vs. 82,5% (p=0,0001); 6 Monate 36 vs. 82% (p=0,0023); 9 Monate 18 vs. 78% (p=0,0001); 12 Monate 9 vs. 60% p=0,0004; 18 Monate 4 vs. 30 % p=0,047 Inzidenz von Mukositis: während Therapie und bis 8 Wochen	Amifostin war effektiv bei Reduktion v. Mukositis und Dysphagie resultierend von RT in Patienten mit Kopf- und Halskrebs. Amifostin reduziert den Schweregrad von später Xero, Nebeneffekt von RT mit langanhaltenden Konsequenzen. Amifostin Behandlung nimmt keinen Einfluss auf klinische Outcome.	Keine Angaben	2b/1-+ Zu klein für 1b Nicht verblindet oder Placebo-kontrolliert

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
					Sekundärer Endpunkt: Evaluation der Behandlungsdauer, hämatologischen Toxizität und gesamt klinischen Outcome und Überleben ohne Erkrankung	FUP sign. Unterschied Inzidenz von Dysphagie: während Therapie und bis 12 Wochen FUP sign. Unterschied Hämatologische Toxizität: Kein sign. Unterschied klinischer Outcome: kein sign. Unterschied zw. IG und KG weder für „complete response“ oder „partial response“ (p=0.414)			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						Behandlungs dauer: sign. Unterschied IG: 49.6 d; KG: 55.9 d			
Bardet 2011, Journal of Clinical oncology	Multizentrische (27 Institutionen) randomisiert-kontrollierte, Phase III Studie zweiarmig N=311 (291) Frankreich März 2001 bis Januar 2006	HNSCC Alter: 55.2 Jahre (IV) 56.1 Jahre (SC) m/f mittlere Geamtdosis: 60.3 Gy und 60.7 Gy	N=143 i.v. Amifostin (200 mg/m^2) tgl. für 3 min, 15 bis 30 min vor Bestrahlung	N=148 s.c. Amifostin (500 mg/m^2); zwei Seiten; 20 bis 60 min vor Bestrahlung	**Primärer Endpunkt:** Inzidenz der späten Xero im 1. Jahr durch unstimulier ten & stimu-lierten Speichelflus s, ein Patient Fragebogen Score, Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)	Inzidenz von Grad ≥ 2 Xerostomie: sign. weniger Xero Grad 2 im 1a für i.v. vs. s.c. (p=0,005) aber nicht für Grad 2 oder 3 in Jahren 2 und 3 Overall kein sign. Unter-schied Patient Fragebogen: kein sign. Unterschied RTOG score	s.c. Amifostin Administration war nicht sign. besser zu i.v. Amifostin Administration bezüglich Patientenübereinstim mung oder Effektivität	Keine Angaben	1b/1+

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
					später Toxizitätsgrad **Sekundärer Endpunkt:** Compliance Dosisreduktion durch akute Toxizität, Hypotonie, Hautrötung, Lokaler Schmerz	kein sign. Unterschied für Grad ≥ 2 Xerostomie (P=0.23) Compliance: kein sign. Unterschied für i.v. oder s.c. Appl. Dosisreduktion RT Kein Unterschied Dosisreduktion Ami kein sign. Unters. Akute Toxizität: sign. Unterschied im Bereich von Grad 1 zur 2			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						Hypotension (19 % für i.v. v. 8 % für s.c.; P=0.01), Grad 1 bis 2 Hautrötung (9% für i.v. v 21% für s.c.; P=0.01), lokaler Schmerz (0% für i.v. v 8% für s.c.; P=0.003)			
Brizel 2000, Journal of clinical Oncology	offene, Phase III, multi-institutionelle, randomisierte Studie zweiarmig N=315 (12 Patienten wurden randomisiert aber erhielten	HNC nasopharynx, oropharynx, oral cavity, or hypoph/larynx M (243)/f (60) Durchschnittl. 55 vs. 56 a 2/3 der Patienten erhielten	N=153 Amifostin + RT; 200mg/ m^2 iv tgl. 15 bis 30 min vor RT 1x/d (1.8 bis 2.0 Gy) bis Dosen von 50 bis 70 Gy	N=150 RT 1x/d (1.8 bis 2.0 Gy) bis Dosen von 50 bis 70 Gy	**Primärer Endpunkt:** Inzidenz von RTOG Grad ≥ 2 akute Xero, Grad > 3 akute Mukositis, und Grad > 2 später	gesamte Inzidenz von Grad 2 akute Xerostomie: 51% vs. 78% P<0,0001; für Pts. mit RT weniger als 60 Gy nicht sign., für alle Dosen über	Amifostin reduziert akute und chronische Xerostomie. Anti-tumor Behandlung Effektivität wurde erhalten.	Keine Angaben	2b/1- keine Verblindung

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
	niemals eine Behandlung oder ein Follow-up) England Okt 1995 bis Okt 1997	postoperative Irradiation			Xero **Sekundärer Endpunkt:** Krankheitsfreies Überleben &Gesamtüberleben: AE: Übelkeit, Erbrechen Hypotonie, allergische Reaktion Lokale-regionale Kontrolle war primäre antitumor Effekt Endpunkt	60 Gy sign. akute Mukositis: kein sign. Unterschied Grad ≥ 2 späte Xerostomie: Sign. weniger in Ami Gruppe (34% vs.57%, P<0,002) Speichelproduktion: Sign. Unterschied für mittlere Quantität (p<0,04) und unstim. Speichelfluss (p<0,003) für Amif Gruppe Ohne Krankheit und			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						Gesamtüberleben: keine sign. Unterschiede zwischen beiden Armen Locoregionale Kontrolle: kein sign. Unterschied Übelkeit: jeder Grad: 66 (44%) vs. 25 (16%), p<0,0001 Erbrechen: jeder Grad: 55 (37%) vs. 11 (7%), p<0,0001			
Büntzel 2006, Int J Radiat Oncol Biol	Multizentrisch (15 Studienzentren in Europa	HNSCC AMI: m(54)/f(13) PLA:	N=67 i.v. Amifostin 300 mg/m2 vor Carbopl. 70	N=65 Placebo vor RT an anderen	**Primärer Endpunkt:** Inzidenz von Grad ≥	Akute Xerostomie: Grad 2: 25 (39) vs. 22	Verwendung von Amifostin Dosis war nicht möglich die Toxizität von sim.	Keinen Angaben	1b / 1+

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Phys	(N=122); 3 Studienzentren in USA (N=10), randomisiert doppel-blinde, placebo-kontrollierte Phase III Studie zweiarmig N=132 Deutschland Oktober 1996 bis Oktober 1998	M (57)/ f (8) Amifostin Alter: 57 Jahre, median: 29-73 Placebo: Alter: 58 yrs, median: 23-78 Standard fraktionierte RT: Dosis 2.0 Gy/Tag, 5 Tage/ Woche über 6 - 7 Wochen, für Gesamtdosis von 60 - 70 Gy	g/m^2 an d1 bis 5 und 21 bis 25 der RT, i.v. Amifostin 200 mg/m^2 vor RT an anderen Tagen	Behandlungstagen	2 akuter oder später Xerostomie und Grad ≥3 akute Mukositis **Sekundärer Endpunkt:** Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben	(34) Grad 3/4: 0 (0) vs. 0 (0) ≥ Grad 2: 25 (39)* vs. 22 (34) p=0,9 Akute Mukositis: ≥Grade 3: 25 (39) vs. 14 (22), p=0,055 aber 0,09 nach adj. für multiple Tests Spät-Effekt Xerostomie ≥ Grad 2: p=0,23 16 (39) vs. 10 (24) Verlauf freies Überleben: kein sign. Unters. Gesamtüberl	RXT/CXT für HNC. Sicherheit von Amifostin und Verlust von Tumor Sicherheit war konstant in weiteren Studien.		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						eben: Kein sign. Unterschied AE: jedes Event: p=0,008, sign. weniger in Placebo-Arm 28 (42) vs. 13 (20)			
Jellema 2006, Cancer	prospektive, Phase-II, randomisiert-kontrollierte-klinische Studie dreiarmig N=91	HNSCC (oral cavity, oropharynx, hypopharynx, and/or larynx) m/f 60/31 (gleich in beiden Armen) Alter: 55 Jahre Geringste Strahlendosis 46 Gy, Ø 56 – 63.5 Gy Mittlere Dosis AMI-0= 43,5	N=31 amifo dosis 200 mg/m^2 3x/ w (AMI-3) N= 30 amifo dosis 200 mg/m^2 täglich (5x wöchentlich) (AMI-5)	N=30 Erhalten kein Amif (AMI-0)	**Primärer Endpunkt:** Akute und späte Grad 2 oder höhere strahlen-induzierte Xero (RTOG/EORTC) **Sekundärer Endpunkt:** QOL, Nebeneffek	späte strahlen-induzierte Xerostomie: sign. für 3 Studienarme (P=0.03); 6 Monate: AMI-0 Arm 74% AMI-3 Arm 67% AMI-5 Arm 52% 12 Monate:	Langzeit, Patienten bezogene Xero war geringer für AMI-3 und AMI-5 Gruppen über 2-Jahre Follow-up, aber nicht unterschiedlich zwischen AMI-3 und AMI-5 Gruppen. Für späte Xero laut RTOG Score, die gleichen Effekte wurden nach 6 Monaten beobachtet, aber nicht danach.	Keinen Angaben	2b/1- Nicht blind / Placebo-kontrolliert Gute Angaben zu RT

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		AMI 3= 49,2 AMI 5 = 47,9 (p=0,17) Dosis auf subm. Speicheldrüsen sind nicht sign. (p=0,16)			te	Es wurden keine signif. Unterschiede zw 3 Behandlungs-armen beobachtet. Akute strahlen-induzierte Reaktion: keine sign. Unterschiede zw. 3 Armen Patientenfrag ebogen: Xero Bewertung der Pts. in AMI-0 Arm war sign. verglichen mit Patienten in AMI-3 und AMI-5 Armen	Trotz des nur moderaten Übereinstimmungsle vels, Amifostin bietet temporären Schutz vor später strahleninduzierter Xero. Beide Behandlungen scheinen gleich effektiv. Nebeneffekte bleiben problematisch.		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						(P=0.016) Keine sign. Unterschiede zw. 3 Behandlungsarmen mit Rücksicht auf anderen QoL Dimensionen Überleben und LRC: Nicht sign. unterschiedl.			
Vacha 2003, Strahlenther Onkol	Single-Institut Studie, prospektive randomisierte, Phase III Studie zweiarmig N=56 Deutschland November 1996 bis Februar 1999	HNC oro-/ hypopharynx or larynx cancer m/f 30/10 (beides homogen in Armen) Alter: 18 -70 Alter Mittleres Alter: 55.1 vs.53.5	N=25 Amifostin Gruppe RT + CTX + A 250 mg Amifostin tgl. Verabreicht vor jeder RT	N=25 Kontroll gruppe (RT + CTX) Gleiche RT und CTX	**Primärer Endpunkt:** akute Xerostomie **Sekundärer Endpunkt:** Karnofsky performance status, Körpergewicht, Hautneben	Akute Xero: Amifostin reduziert sign. akute Xero in Wo 2 und 4 (p = 0.002, p = 0.0021) Für alle Behandlungswochen: p=0.024	Amiostinzusatz zur postoperativen RCT reduziert akute Xerostomie und Mukositis	Keine Angaben	2b / 1- Klein, gute Angaben zur Dosis an der Parotis, nur akute Xerostomie (kein relevanter Endpunkt)

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		RT: 60 Gy (R0) oder 70 Gy (R1/2) und Chemotherapie (70 mg/m2 Carboplatin, d 1–5 in Woche 1 & 5 RT)			effekte, und Alopezie	Karnofsky: kein sign. Unterschied Körpergew.: Kein sign. Unterschied Hauttox. Grad ≥ 2 Kein sign. Unterschied (p = 0.97) Alopezie: Kutane AE steigen in beiden Gruppen Mukosale Toxizität: mukosale Reaktionen weniger Ernst in Amifo-Gruppe (p=0,05 nur in Woche 2)			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Veerasarn 2006, Journal of the Medical Association of Thailand	multinstitutionale, offene, prospektive, randomisierte, Phase III Studie zweiarmig N=67 Thailand Februar 1999 bis September 2001	HNSCC (oral cavity, oropharynx,hypopharynx, und naso-pharynx) Alter: 18-70 AMI: m(24)/f (8) KG: m (27)/ f (8) konv. Fraktion. RT(5x 2Gy/Woche), Gesamtdosis 60 Gy für R0, 70 Gy für R1–2 70 mg/m2 Carboplatin zur Behandlung Tag 1–5 und 29–33 und vor RT Session	N=32 Amifostin-gruppe 200 mg/m^2 v. Amifostin in normal Speichel in 50 ml i.v. Periode von 3-5 min tgl. 30 min vor jeder RT	N=35 Kontrollgruppe	**Primärer Endpunkt:** Inzidenz der akute Xero und akute Mukositis **Sekundärer Endpunkt:** Oraler Komfort, RTOG/ EORTC akute/späte Radiation Morbidität Scoring Kriterien, Sammlung des gesamten Speichels und 99mTc-pertechnetate Szintigraphi	Inzidenz akuten Xero: Grad > 2 sign. unterschiedlich in Woche 6 (p=0,008) und Behandlungsende (p=0,002), aber keinem anderen Zeitpunkt Inzidenz akuten Mucositis: kein sign. Unterschied VAS: subj. akute Xerostomie: in Amif. Gruppe sign. weniger (p=0,001) am Behandlungse	Amifostin mindert subj. Mucositis und Xerostomie aber keine objektive Antwort in akuten Phase. Sichere Effektivität in Speicheldrüsenerhalt in beiden subjektiven und objektiven Rückgewinnung ihrer Funktion Durchschnitt: primärer Endpunkt der Studie wurden nicht ermittelt	Schering-Plough Thailand Co. Ltd., Bangkok, Thailand Amifostine (Ethyol) by the Schering-Plough Ltd. and Ondansetron (Zofran) was supplied by GlaxoSmithKline (Thailand) Ltd.	2b/1- Open label klein

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
					e der Speicheldrüsen	nde VAS subj. acute Mukositis : Sign. weniger (p= 0,002) VAS subj. chron. Xerostomie nach 3 Monaten: Grad > 2 bleibt bei 33% in Kontrollgruppe vs. Rate von 8% in Amifostin-gruppe (p=0.032) nach1 Jahr: Grad 2 chronische Xero zeigte sich bei einer			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						Rate von 30% in Kontroll-gruppe, nur 5% in Amifostin-gruppe (p=0.047) nach 2 Jahren: Grad 2 chron. Xero 34% in Kontrollgruppe, keine Fälle in Amifostin-gruppe Speicheldrüsenfunktion (szinitgr.): kehrt zur normalen Rate von 36.3% in Amifostin-gruppe vs. 9.1% in			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						Kontrollgruppe im 1 Jahr (p=0,034)			
Wassermann 2005, Int J Radiat Oncol Biol Phys gleiche Patienten Population wie Brizel!!! Hier nur Bericht über die ANDEREN Endpunkt ezählt nicht doppelt!!	randomisierter kontrollierte Studie zweiarmig N=303 USA	HNC m/f: identisch Alter: identisch Einmal tgl. RT für 5–7 Wochen (totale Dosis, 50–70 Gy)	N= 150 A-Gruppe open-label Amifostin (200mg/m2 i.v.) 15–30 min vor jeder Strahlenfraktion	N=153 RT-Gruppe RT alleine	Primärer Endpunkt: Inzidenzen der chronischen Xerostomie (Grad ≥ 2) at 12, 18, und 24 Monaten Sekundärer Endpunkt: Unstimulierter Speichelfluss >0.1 g, stimulierter Speichelfluss >0.1 g	Inzidenz von Grade ≥2 chronische Xero: 12 Mo: 34% A-Gr. Vs. 57% Kontrolle, p=0.002 18 Mo: 29 vs. 52%; p=0.005 24 Mo: 19 vs. 36%; p=0.048 Gesamt p= 0.002 Unstim. Speichelfluss >0.1 g : 12 Mo: 72% vs. 49% p= 0.003 18 Mo/24 Mo: n. sign.	Amifostin Administration während Kopf- und-Hals RT reduziert Ernsthaftigkeit und Dauer von Xerostomie 2 Jahre nach Behandlung Kein sign. Unterschied in den sekundären Endpunkten!	Keine Angaben	2b/1- Kein Placebo, keine Verblindung

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						Stimulierte Speichelfluss >0.1 g: 12 Mo/18 Mon/24 Mo – n. sign.			

Pilocarpin

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	**Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum**	**Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX**	**Intervention**	**Kontrolle**	**Zielgröße**	**Ergebnisse an Endpunkten**	**Zusammenfassung**	**Finanzierung**	**Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen**
Burlage 2008, Int J Radiat Oncol Biol Phys	prospektive, doppel-blinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie zweiarmig N=170 Niederlande April 1999 und Oktober 2003	HNSCC m/f und Alter ausgeglichen in den Armen Dosis auf Parotiden und Gl. Submand. gut erfasst, Randomisation stratifiziert nach DVH geringe 40 Gy zum Teil auf beide Speicheldrüsen	N=85 Pilocarpin RT + Pilocarpin (5 mg Tabletten, 4x/d)	N=84 Placebo RT + placebo (gleiche Tabletten, 4x/d)	**Primärer Endpunkt** parotid flow rate complication probability (PFCP) 6 Wo, 6 Monate & 12 Monate nach RT **Sekundärer Endpunkt** LENT SOMA und 5-Punkte Xerostomie –Score nach	PFCP-6 w: Kein sign. Unterschied PFCP-6 m: Kein sign. Unterschied PFCP-12 m signifikant (p = 0.03) reduziert Flow submand. u. subling. Kein Unterschied zu keinem Zeitpunkt LENT SOMA: Kein sign. Unterschied Trend zu weniger NW mit Pilocarpin	Begleitende Behandlung mit Pilocarpin während der RT verbesserte nicht die PFCR oder LENT SOMA und patientenbewertete Xero Scores. In Subgruppen der Patienten mit durchschnittl. Dosis über 40 Gy, Pilocarpinbehandlung resultiert in Minderung der Speicheldrüsenfunktion. Pilocarpin kann Patienten verabreicht werden, bei denen keine ausreichende Produktion von Speichel möglich ist	Keine Angaben	1b/1++ Exzellente Berücksichtigung der Dosisverteilung

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
					Likert (subj.)	bei Pat. Mit <40 Gy auf mittlere Speicheldosis, Subj. Score, Kein sign. Unterschied			
Gornitsky 2004, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod	monozentrische, doppel-blinde randomisierte, placebo-kontrollierte Studie zweiarmig N=58 Kanada from March 1998 to September 2001	HNC m(50)/f(8) durchschnittliches Alter 59.8 (SD 11.81) mind. 50 Gy RT, konv. fraktioniert	N=29 Pilocarpin (5 mg, PILO) 5x/d während RT (erste Studienphase) 4x/d für 5 w nach RT (zweite Studienphase)	N=29 Placebo gruppe (PLA) dieselbe wie PILO Gruppe	Primärer Endpunkt: Level of salivary gland function (SGF) by SAXON test Sekundärer Endpunkt: QoL VAS für versch. Symptom	Erste Studienphase: SGF: Kein sign. Unterschied QoL ITT (intention to treat) P=0.02 PP (Per protocol) P=0.19 VAS Für kein Symptom sign. Unterschied Zweite Studienphase:	Pilocarpin (5mg 5x/d) zeigte keine Verbesserung bei der Speichelproduktion und globaler QoL Bewertung, noch bei Minderung von Symptomen der Xero 5 w nach Beendigung der RT in Patienten, die Pilocarpin nach der RT. Es gab eine schwache Verbesserung der QoL und Verminderung im	grant from Pharmacia Canada	2b/1- abgewertet, weil kleines n

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
					e Discomf. Sprechen Essen Schmerz Schlafen	SGF Kein sign. Unterschied QoL Kein sign. Unterschied VAS Für Xerostomie sign. schlechter bei ITT für Pilocarpin Alle anderen ohne sign. Unterschied	Level of discomfort nach der ersten Studienphase		
Haddad 2002, Radiother Oncol	monozentrische, randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierter Versuch zweiarmig N=60 (39) 1998–2000 Iran	HNC M (20)/f (19) Alter: durchschnittl. 42 Jahre, Ø 18–70 Jahre mittlere Strahlendosis 58 GY	N=18 Pilocarpin 5 mg 3x/d	N=21 Placebo	**Primärer Endpunkt** Durchschnittl. Subj. Xero Score: (VAS); Durchschnittl. obj. Xero	Durchschnittl. Subj. Xero Score: VAS 40.3 mm Pilo Gruppe vs. 57 mm in PLA Gruppe (p=0.02); Durchschnittl. obj. Xero score	Verglichen mit Placebo, RT mit Pilocarpin zeigt eine signifikante Senkung der Radiation-induzierten Xerostomie	Tehran University of Medical Sciences' research grant (protocol 550)	2b/1- Abgewertet wegen kleinem n und hoher drop-out Rate

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
					score **Sekundärer Endpunkt** Nebeneffekte	2.2 in PIlo Gruppe vs. 2.6 in PLA Gruppe (p=0.01) Nebeneffekte: Nausea, exzessiver Tränenfluss 9 Patienten starben (7 in pilo and 2 in Placebo gruppe) 12 Patienten (6 aus jeder Gruppe) kamen nicht zur Evaluation der Xero in geforderten Zeitperiode) sind ausgeschieden			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Nyarady 2006, Anticancer Res	prospektive randomisierte Studie zweiarmig N=66 Ungarn Oktober 1999 bis Dezember 2003	HNC m (53)/f(13) Alter (Jahre): 58.98±10.34 Minimum von 50 Gy von Tele-Kobalt Irradiation auf Kopf- und Halsregion	N=33 Gruppe D 5 mg oral Pilo 3x/d vom Beginn der RT über Dauer von 12 W	N=33 Gruppe A (Kontrollgruppe Gleiche Dosen wie PILO nur über Dauer von 6 w von Beginn RT	**Primärer Endpunkt** Speichelfluss visual analog score (VAS) gesamte & tägliche Xero **Sekundärer Endpunkt** Möglichkeit zu schlafen, sprechen, Speichel (VAS)	Alle Ergebnisse signifikant in Mann-Whitney-U-test und Students T-test Speichelfluss: Signifikant geringere Minderung in Gruppe D ($p<0.001$) als Gruppe A Finaler Speichelfluss 12. w in Gruppe D signifikant kleinere Veränderungen (0.001) als in Gruppe A Gesamte	Ergebnisse zeigen, dass stimulierte Speicheldrüsen weniger unter Senkung der Speichelproduktion während RT leidet. Stimulierte Speichelfluss reduziert die Nebeneffekte der Bestrahlung	Keine Angaben	2b/1- Abgewertet weil: Kleines n Nicht blind Kein Placebo RT nicht eindeutig beschr., für Prophylaxe-Studie nicht eind. genug!

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						Xerostomie: in Gruppe D kleiner Anstieg der Symptome vs. VAS Gruppe A ($p<0.001$); VAS nach Initiation der RT signifikant besser in Gruppe D ($p<0.001$) tägliche Xerostomie: in Gruppe D geringerer Anstieg der Symptome vs. Gruppe A in Woche 6 und 12 ($p<0.001$); signifikant besser nach Start der RT in			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						Gruppe D ($p< 0.05$) Schlafstörungen (nocturnal xerostomia): signifikanter Anstieg von Symptomen in beiden Gruppen, geringer in Gruppe D Sprachstörung: in 6. Woche, Anstieg geringer in Gruppe D als Gruppe A Essprobleme: VAS immer signifikant besser in Gruppe D ($p<0.01$)			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Scarantino 2006, J Support Oncol	Monozentrische Phase III randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Studie zweiarmig N=245 USA März 1998 bis Februar 2000	HNC(vorrangig oral & oro-pharyngeal squamous cell carcinoma) m/f Alter: Pilo: 60.8 Jahre PLA: 59.2 Jahre RT ≥ 50Gy Sialometrie wurde vor RT durchgeführt, am Ende der RT, und 3 und 6 Monate nach der RT	N=124 Pilocarpin 5 mg 4x/d	N=125 Placebo 5 mg 4x/d	**Primärer Endpunkt** Effizienz von Pilocarpin **Sekundärer Endpunkt** Toxizität von Pilocarpin, Effekt auf Mukositis QOL/Outcomes	Sialometr. Messungen: Veränderungen von Baseline zum Ende der RT unstimuliert: median, Pilo besser als Placebo p= 0.0007, Stimuliert: median kein sign. Unterschied Mittlere Veränderung von Baseline zu 13 Wochen: unstimuliert: Pilo sign. besser als Placebo, Stimuliert	sign. Unterschied in unstimulierten Speichelfluss unterstützt begleitende Verwendung von oralem Pilocarpin zur Senkung der Strahlentherapie-assoziierten Xerostomie. Die fehlende Korrelation zwischen verbesserten Speichelfluss und QOL scores stellt einen der Konzentrationspunkte (keine neuen Erkenntnisse) dar und könnte sich auf die Existenz von Komorbiditäten und den Verlust	National Cancer Institute (Division of Cancer Prevention)Community Clinical Oncology Program Research Base Grant CA37422 of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and in part by an MGI PHARMA, Inc., Grant to the RTOG.	1b/1++

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						kein sign. Unterschied Toxizität von Pilocarpin: Schwitzen Hautrötung, Nausea/Übelkeit, steigender Tränenfluss, Rhinitis, Motor Tremor, Asthenie, Harnfrequenz 51 (43%) erleben keine Toxizität mit Pilocarpin Effekt auf Mucksitis: Keine Veränderungen in Mukositis scores QoL	des Effektes auf Mukositis beziehen.		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						Durchschnittl. Veränderungen von Baseline zu Woche 13 sind nicht signifikant verschieden			
Warde 2002, Int J Radiat Oncol Biol Phys	monozentrische, Phase III, randomisiert, placebo-kontrollierte, doppel-blinde Studie zweiarmig N=130 Kanada	HNC (Oropharynx, Larynx, Oral cavity) Alter: 56.2 (10.5) (Pilo); 57.8 (11.5) (PLA) m/f Dosis von >50 Gy als radikal oder post-operative RT	N=65 Pilo (5-mg Tablette) 3x/d Beginn an d 1 der RT und Fortführung 1 Monat nach Behandlung	N=65 Placebo (3x/d Beginn an d 1 der RT und Fortführung 1 Monat nach Behandlung t	**Primärer Endpunkt** Schweregrad der Xerostomie bei patient-completed linear analog scale assessment (LASA) 3 Monate nach RT **Sekundärer Endpunkt**	Schwergrad von Xero: Kein Unterschied im Schwere-grad des Xerostomie scores zur Baseline und 1, 3, und 6 Monat nach Behandlung (wiederholte Messungsanalysen, p=0.92) QoL: Kein Unterschied	Begünstigende Effekte von Pilo auf RT-induzierte Xero konnten nicht bestimmt werden, wenn dieses während RT für Kopf- und Hals krebs angewandt wurde	educational grant from Pharmacia Canada	1b/1+

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
					QoL während Therapie bei McMaster UniHead-und-Neck Questionnaire: Schweregrad von Mukositis während RT (verwendet RTOG scales)	in QoL zwischen Gruppen während oder nach RT. Fragebogen score im 3. Monat nach RT war 5.0 (SD 1.0) in Pilo Gruppe und 4.9 (SD 0.9) in Placebo Gruppe. Schweregrad der Mukositis: (RTOG) Keine Unterschiede zeigten sich im Schwere-grad der Mukositis während RT; 56.3% der			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						Patienten, die Pilo erhielten, hatten Grade III/IV Mukositis verglichen mit 50.8% der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden.			

Akupunktur

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Braga 2011 Brazilian Oral Research	Multizentrische (3 Institute) randomisierte Studie zweiarmig N= 24 Brasilien	HNSCC M (16) / f (8) Durchschnittl. Alter: 63 Jahre Primäre oder postoperative äußerliche Bestrahlung RT (> 5000 cGy) deren Strahlenfeld ≥ 50% des großen Speicheldrüsenvolumens mit einschließen	N=12 präventiv Akupunktur gruppe (PA gruppe) erhalten Akupunktur vor & während gesamten Periode der RT Akupunkturpunkte: auf Grund-lage traditionelle Chinesischen & orthodox. westlichen Medizin basierend lokal, distal und	N=12 Kontroll gruppe (CT gruppe) behandelt mit RT & erhielten keine Akupunktur oder andere therap. Modalitäten zur Minimierung der RT-nebeneffekten	**Primärer Endpunkt:** Patienten klinisches Ansprechen (PCR): objektive Methoden (Sialometrie) subjektive Xerostomie Fragebogenmethoden (VAS) **Sekundäre Endpunkte** Nebeneffekte	Speichelsammlung: Ruhende Speicheldrüsenflussrate (RSFR), stimulierte Speicheldrüsenflussrate (SSFR) durchschnittlicher Bereich: RSFR (mL/min) 0.21 (0.01 -0.56) (PA Gruppe) vs. 0.04 (0 -0.16) (CT Gruppe), p < 0.001 SSFR (mL/min) 0.49 (0.05 -0.98) (PA Gruppe) vs. 0.12 (0 - 0.48) (CT Gruppe) p < 0.001 Xerostomie Fragebogen: Durchschnittlicher Bereich: VAS Q1 (0-100): 23.1 (0 - 53) (PA Gruppe)vs. 53.7 (7 - 96) (CT Gruppe),	Patienten, die PA erhielten, wiesen signifikant besser Speichelflussraten sowie verminderte Xerostomie-bezogene Symptome verglichen zu den Patienten, die keine Akupunktur erhielten auf. Obwohl PA Behandlung nicht vor oralen Spätfolgen der RT schützt, minimiert es signifikant Schweregrad der RT-induzierten Xerostomie Ergebnisse zeigen, dass Akupunktur nützliche Therapie im Management der Patienten mit Kopf-/Halstumoren, die sich RT unterziehen	Departments of Head and Neck Surgery and Radiotherapy at the Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC), Brazil	3b/2- Kleine Probandenzahl Multizentrisch nur für einige Patienten

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
			auricular			p < 0.05 VAS Q2 (0-100): 30.3 (0 - 74) vs. 71.1 (0 - 100), p < 0.05 VAS Q3 (0-100), 51.8 (9 - 75) vs. 15.3 (0 - 66), p < 0.001 VAS Q4 (0-100), 39.8 (0 - 90) vs. 74.6 (1 - 100), p < 0.05 Keine signifikanten Nebeneffekte			
Meng 2012, Cancer	Monozentrische, randomisierte kontrollierte Studie, zweiarmig N=86 China	NPC Basis Charakteristik nicht ersichtlich, aber es wird berichtet, das sie zwischen Gruppen gleich ist Alter > 18 Jahre	N=40 Akupunktur Gruppe (AG) Akupunktur 3x/Woche an denselben Tagen erhielten sie RT	N=46 Standard gruppe Keine Akupunktur	**Primärer Endpunkt:** Subjektive Messung: Xerostomie Fragebogen und MD Anderson Symptom Inventory-Head and Neck (MDASI-HN) **Sekundärer**	Xerostomie Fragebogenscores: waren statistisch signifikant geringer für Patienten mit Akupunktur als für Kontrollgruppe, beginnend in Woche 3 bis Monat 6 (p=0.003 in 3. Woche, alle anderen p< 0.0001)	Akupunkturbehandlung gleichzeitig zur RT, reduziert signifikant Xerostomie und verbessert die Lebensqualität	Wurde nicht erwähnt	2b / 1- Klein Nicht verblindet

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		AG: m (30) / f (9) KG: m (29) / f (16) Strahlendosis: mittlere Dosis (SD): AG: 70,8 (1,9) KG: 70,9 (2,1)			**Endpunkt:** Objektive Messung: unstimulierte und stimulierte Gesamtspeichelflussrate	Gleiche Ergebnisse für MDASI-HN scores unstimulierte Gesamtspeichelflussrate: Rate in 3.Woche besser für AG, p=0.0004), Rate in 7.Woche ebenso besser für AG, P < 0.0001; Woche11 wieder besser für AG, P < 0.02 stimulierte Gesamtspeichelflussrate: besser für AG in Woche 3, (p=0,03), in Woche 7, (p=0,0001), in Woche 11, (p=0,002) und im 6. Monat (p< 0.003)			
Meng 2012 European journal of cancer	Multizentrisch (2 Institute), Schein-kontrollierte, placebo-kontrollierte, randomisierte	NPC (RCT – beide Arme identisch) AG: m (9) / f	N=11 Wirkliche Akupunktur Behandelt	N=12 Schein Akupunktur behan	**Primärer Endpunkt:** Xerostomie Fragebogen (XQ) **Sekundäre**	XQ: signifikant Haupteffekte der Zeit (P < 0.0001), Gruppe bei Zeitinteraktionen	Kleine Pilotstudie, wahre Akupunktur, die zusammen mit RT durchgeführt wird, reduziert Xero Symptome und	United States National Cancer	2b/1- Sehr kleine Probandenzahl

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
	Pilotstudie zweiarmig N=23 Shanghai	(1) KG: m (11) / f (0) Alter: AG: 45,8 Jahre KG: 47,2 Jahre durchschnitliche Dosis auf Parotide bds. 25 Gy a festgelegt für intensitäts-modulierte RT (IMRT)	3d/Woche während 6-Wochenkurs der RT	delt 3d/Woche währen d Verlauf der RT	**r Endpunkt:** MD Anderson Symp-tom Invent-ory for Head and Neck Cancer (MDASI-HN) Objektive Messung: unstimulierte Gesamtspeichelflussrate (UWSFR) und stimulierte Speichelflussrate (SSFR)	(P < 0.0001), a quadratischer Zeiteffekt (P < 0.0001) und Gruppe bei quadratischem Zeitinteraktionseffekt (P = 0.0086). absoluter Unterschied zwischen Gruppe steigt über die Zeit, größter Unterschied in Woche 11, Gruppenunterschied=20.1 wirkliche Akupunkturgruppe hat signifikant weniger Patienten mit Score >30 (reale Aku 25%; Schein Aku 87.5%, P = 0.006; RR=0.29 [95% CI, 0.10, 0.79]) und fortführend durch Woche 11 (reale Aku12.5%; Scheinaku 75%, P =	verbessert QOL, wenn diese mit Scheinakupunktur verglichen wird große -Skalen, Multizentren, randomisierte und Placebo-kontrollierte Versuche sind notwendig .	Institute (NCI) grant CA121503 (PI L. Cohen), the NCI Cancer Center Support Grant CA016672 and the Chinese Science and Technology Commission of	

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						0.02; RR 0.17 [95% CI, 0.03, 1.07]). MDASI-HN: keine signifikante Gruppendifferenz zu jeden der Zeitpunkten UWSFR und SSFR, Keine Gruppendifferenz zu jedem der Zeitpunkte Keine ungünstigen Ereignisse (Nebeneffekte)		Shanghai Municipality Grant 05DZ 19747 (PI Z. Meng)	

Radiotherapietechnik

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Ghosh–Laskar 2015, Head and Neck	Prospektiv, randomisierte Studie Zweiarmig N=60 Indien August 2005 bis Oktober 2007	Plattenepithelkarzinom (ausgeschlossen naso-pharynx, T1N0 glottischer Tumor, paranasal Sinuses) IMRT: 52 (37–63) yrs. 3D-cRT: 54 (38–65) yrs. IMRT: m(26)/f(4) 3D-cRT: m(23)/f(6) IMRT: 21.2 (7.4–50.3) 3D-cRT:	n=29 3D-cRT 7000 cGy/ 35 Fraktionen/ 7 Wochen in 2 Phasen unter Verwendung von 7 bis 9 koplanaren Strahlen	n=30 IMRT 7 bis 9 abstandsgleichen koplanaren Bestrahlungen, mit Dosis von 66 Gy/30 Fraktionen/ 6 Wochen	**Primärer Endpunkt** Inzidenz Grad ≥ 2 akuter Xerostomie 8 Wochen nach RT **sekundärer Endpunkt:** locoregional Kontrolle, Rückfallmuster, QoL, späte Toxizitätsbewertung, OS	Inzidenz akuter Xerostomie: Grad ≥ 2: 3D-cRT 14 (54%) vs. IMRT 7 (24%), p=0,024 Follow-up: sign. weniger Pat., die IMRT erhielten, wiesen eine Xerostomie Grad ≥ 2 auf Speichel Szintigraphie Daten 8 Wochen nach Behandlung: Post-sialogogue	mit IMRT werden sign. geringeres Auftreten akuter schwerer Xerostomie (8 Wochen post-RT) ebenso wie schwere Xerostomie bewirkt. Keiner der Patienten in IMRT Arm hatte nach 24 Monaten Follow-up eine ernste (RTOG Grad ≥ 2) Xerostomie wesentlicher Gewichtsverlust (>10% des Pre-RT Gewichts) war signif. höher bei	Keine Angaben	1b/ 1- Nicht verblindet

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		22 (8.7–41.2)Gy Nebenläufige CTx: wöchentlich Cisplatin (30 mg/m^2) per Protokoll				Ejektionsfraktion war in IMRT sign. Höher vs. 3D-cRT, (32.9% vs. 18.2%; p=0,019) Keine sign. Diff. Der Inzidenz anderer akuten Toxizität Langzeit gemessener Gewichtsverlust in 3D-cRT höher als bei IMRT behandelten Pat. (50 % vs. 21 %, p=0,038) OS zw. 2	Patienten, die mit 3D-cRT behandelt wurden verglichen mit IMRT.		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						Armen, mit 5-Jahres locoregionaler Kontrollrate 69.5% (SD± 9.9%) und5-Jahres OS 54.2% (SD 6 9.8%) für komplette Gruppe, 5-Jahres locoregional Kontrollrate für 3D-cl RT Arm 62.9% (SD±12.4%), IMRT Arm: 69.2% (SD± 13.8%; p=0,2), 5-Jahres OS für 3D-c RT Arm 50.7%			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						(SD±11.9%) verglichen mit IMRT Arm 63.4% (SD±14.1%; p=1,1).			
Gupta 2012 Radiother Oncol	Randomisierter Kontrollierte Studie Zweiarmig N=60 Indien Dezember 2005 bis April 2008	Plattenepithelkarzinom (oropharynx, larynx, oder hypopharynx) 3D-cRT: 55 (33–65 yrs) IMRT: 51 (31–65 yrs) 3D-cRT: 25 (89%) M/ 3 (11%) F IMRT: 29 (91%) M/3 (9%) F	N=28 3D-cRT 2–3 sequentiellen Phasen (zusammengefasst um Kompositplan zu bekommen) zu Gesamt-tumordosis von 70 Gy in 35 Fraktionen über 7 Wochen geplant 6MV Photonen mit	N=28 IMRT Mit 6MV-Photonen mit selben integrierten Boost (SIB) Technikmit 7–9 koplanaren Strahlenmit 5–7 Intensitäts-level, höchste Dosis pro Fraktion (220 cGy)	**Primärer Endpunkt:** Inzidenz der med.-bezogen akuten Speicheldrüsen Toxizität (Grad ≥ 2) Bewertung basierend auf RTOG der akuten Speicheldrüsentoxizität Kriterien **Sekundärer**	Das Verhältnis [95% KI] der Patienten mit RTOG Grade 2 oder schlechteren akuten Speicheldrüsentoxizität war signifikant geringer im IMRT-Arm [19 der 32 Pat. (59%, 95% KI: 42–75%)] verglichen mit 3D-CRT	Xerostomie bleibt weiterhin eine schwächende Toxizität der umfassenden Kopf-Hals-Bestrahlung mit potentiellen Nebenwirkungen auf die Lebensqualität IMRT reduziert signifikant die Inzidenz und die Schwere der Xerostomie verglichen mit der 3D-CRT in HNSCC, die mit CTX	Keine Angaben	1b/ 1- Nicht verblindet

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
			7–9 koplanaren Strahlen zu verwenden =	für Gesamtdosis von 66 Gy, obwohl Hochrisiko und Niedrigrisiko elektrisches Volumen mit geringerer Dosis pro Fraktion angewandt wurde (200 &180 cGy) für Gesamtdosis 60& 54 Gy in 30 Fraktionen über 6 Wo	**Endpunkt:** akute Toxizität, Schema der Defekts, lokoregionalen Kontrolle, Überleben und späte Bestrahlungsmorbität	[25 der 28 Pat. (89%, 95% KI: 72–97%; p = 0.009)]. Späte Xerostomie und subkutane Fibrose waren ebenfalls also signifikant geringer mit IMRT.	behandelt wurden mit substantiell obwohl partielle Erholung der Speichelfunktion über die Zeit ohne vergleichende lokale Kontrolle oder Überleben unterstützt wurde trotz seiner Aufnahme in die breite Anwendung in die gegenwärtige Radiotherapiepraxis		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Kam 2007, JCO	Prospektive randomisierte Studie zweiarmig n=60 (56) China November 2001 und Dezember 2003	Frühes Stadium NPC 2DRT: m (19) /f (9) IMRT: m (21)/ f (7) medianes Alter: 2DRT: 50.5 Jahre IMRT: 45.5 Jahre ausgeschlossen n=4, n=3 trafen Einschlusskriterien nicht, n=1 lehnten ab teil-zunehmen,	N=28 zwei-dimensionale Strahlentherapie (2DRT) mittlere Parotid Dosis: 61.5 GY	N=28 Bestrahlungsstärke modulierte Bestrahlungstherapie (IMRT) mittlere Parotid Dosis: 32.2 Gy	**Primärer Endpunkt:** Inzidenz der Beobachter beurteilte schwere Xero 1 Jahr nach Behandlung basierend auf RTOG späte Strahlenmorbidiät Score Kriterien Sekundärer Endpunkt: Patienten-berichtete Outcomes, stimulierte Parotid Flussrate	RTOG/EORTC Xerostomie IMRT Arm hat signifikant geringere Grad 2 bis 4 Xero als 2DRT Arm 6 Wochen (46.4% v 85.7%, p=0.002) und 1 Jahr (39.3% v 82.1%, P=0.001); grenzwertige Signifikanz zu Gunsten von IMRT im 6 Monat (75% v 92.9%, P=0.069) stimulierte Parotiden	IMRT ist besser als 2DRT in Erhaltung der Parotidfunktion und Ergebnissen in geringerer Schwere der verzögerten Xero in Behandlung in frühem Stadium von NPC. Unvollständige Verbesserung in Patienten subjektiven Xero mit Parotid behandelten durch IMRT, reflektiert Notwendigkeit des verbesserten Schutzes der anderen Speicheldrüsen	Keine Angaben	2b/1- Klein, offen

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
					und stimulierte gesamte Speichelflussrate	Fluss: signifikant höher im IMRT Arm zu 6 Wochen (0.39 v 0.09; P<0.0001), zu 6 Monaten (0.70 v 0.04; P<0.0001), und 1 Jahr nach RT (0.90 vs. 0.05; p<0.0001) stimulierte gesamter Speichelfluss: im IMRT Arm höher als im 2DRT Arm zu allen Zeitpunkten. Unterschiede traten			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						statistisch sign. zu 1 Jahr (0.41 v 0.20;P=0.001) jedoch nicht zu 6 Wochen oder zu 6 Monaten PRO kein sign. Unterschied, Tendenz in einigen Aspektes			
Lambrecht 2013, Strahlentherapie und Onkologie	Retrospektiv randomisierte Studie zweiarmig n=245 Deutschland Januar 2003 bis Dezember 2010	Phase III und IV HNSCC 3DRT: m (116) /f (19) IMRT: m (94) / f (16) mittleres Alter: 3DRT: 57	N=135 drei-dimensionale Strahlentherapie (3DRT) MPD 65 Gy (IQR 50–69 Gy)	N=110 intensity-modulated radiation therapy (IMRT) MPD 44 Gy (IQR 35–51 Gy) für	**Primärer Endpunkt:** Akute und Späte Xerostomie (gemessen mit RTOG) **Sekundärer Endpunkt:** locoregiona	RTOG XERO späte Xero nach 6 Monaten signifikant weniger in IMRT gruppe (82% vs. 91%; p=0.03); und dasselbe in	Einführung der IMRT in radiotherapeutische Management der lokalen vorgeschrittenen HNC signifikant verbesserte späte Toxizität ohne Kompromisse einer	Keine Angaben	3a/2+ Retrospektive Analyse! Tumorlokalisation, N-Stadium und FUP sign. unterschiedlich in Gruppen (durch Konzept erklärt)

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		Jahre IMRT: 61 Jahre Mediane FUP 35 m. (Ø 4.7–63.5) in IMRT, 68m (Ø 37.2–104) in 3DCRT 72 Gy in 20 tgl. Fraktionen von 2 Gy und 20 Fraktionen von 1.6 Gy zweimal tgl.		IMRT Gruppe (p<0.001)	le Kontrolle (LRC), und Gesamtüberleben (OS)	>/= Grad 2 (23% vs. 68%, p<0.001) RTOG Dysphagie ≥ Grad 2 6 Monate, nicht sign. unterschiedlich, ab 24 Monate Trend bessere Ergebnisse für IMRT 21% vs. 11% (p=0.08) LRC & OS: kein sign. Unterschied wurde in 3 Jahren LRC (p=0,7) & OS (p=0,5)	Tumorkontrolle verglichen mit Parotid ausgesparten 3D konformalen RT Technik.		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Nutting 2012, The lancet oncology	Phase III; komparative Studie; Multicenter Studie (6); Randomisierte kontrollierter Studie Zweiarmig n=94 Großbritannien Januar 21, 2003, bis Dezember 7, 2007	pharyngeal squamous-cell carcinoma (T1–4, N0–3, M0) 2 DRT: m (35) /f (12) IMRT: m (33) / f (14) mittleres Alter: 57 vs. 59 Jahre Medianes follow-up lag bei 44· Monaten (IQR 30·0–59·7).	N=47 Intensitäts-modulierte Radiotherapie (IMRT) Ipsilateral Parotid: 47.6 Gy Kontralat. Parotid 25.4 Gy	N=47 konvent. RT Gruppe (2DRT) Ipsilateral Parotid: 61 Gy Kontralat. Parotid: 61 Gy	**Primärer Endpunkt:** Rate der Patienten mit Grad ≥2 Xero zu 12 Monaten (LENT SOMA) Skala, RTOG Skala), QoL **Sekundärer Endpunkt:** LRC OS	Xerostomie: Grad ≥2 LENT-SOMA 12 Monate Grad ≥2 Xero signif. geringer in IMRT Gruppe als in konv. RT Gruppe (p=0·0027) 24 Monate, Grad ≥ 2 Xero war sig. geringer mit IMRT & konv.er RT p<0·0001) Xerostomie: Grad ≥2 RTOG sign. unterschiedl. zu 24	Versuch zeigte eine klinische und statistische signifikante Reduktion in Xerostomie, verbesserte Speicheldrüsenfluss und verbesserte QoL, und stärkere Unterstützung für IMRT in HNSCC	Cancer research UK	2b/1- Nicht verblindet, eher kleines Kollektiv

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						Monaten andere Toxizität RTOG kein sign. Unterschied zu 12 oder 24 Monaten Speichelfluss: 12 und 24 Monaten, signifikante Benefits in Rückgewinnung des Speichelsekretes in IMRT Quality of life Skalen: Verbesserungen der trockenen-Mund-spezifischen			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						und globalen QoL Scores 12 und 24 Monaten LC und OS Nicht sign. (2 Jahre) akute Fatigue Grad 2: prävalenter in IMRT Gruppe (74% vs. 41%) p=0·0015)			
Pow 2006, Int J Radiat Oncol Biol Phys	Randomisierte kontrollierte klinische Studie zweiarmig N=51 China Juni 2000 bis Juli 2004	NPC Stage II T2, N0/N1, M0 Medianes Alter: 46 Jahre (IMRT), 50 Jahre (cRT) CRT: m (17) /f (4) IMRT: m	N=24 IMRT 68–72 Gy in 34 Fraktionen über 7 Wochen	N=21 cRT (2 DRT Technik wurde verwendet) 2 Gy tgl. Fraktion, 5 Fraktionen pro Woche (zuerst 40	**Primärer Endpunkt:** Veränderungen in stimulierten gesamten Speichelflussrate (SWS) und Parotid (SPS) Speichelflus	SPS - mittlere stimulierte Parotid Speichelflussrate ml/ min: Baseline 0.07 IMRT vs.0.05 cRT (nicht sign. Unterschiedlich) 2 Monate:	SF-36 subskala Daten zur BL Studie hat klar demonstriert, dass IMRT sign. Besser ist im Vergleich zur CRT bei der Behandlung der frühen Stadium NPC bei Parotid sparsamen und QoL	grants from Committee on Research and Conference Grants (C.R.C.G.) of the University of Hong Kong	2b/ 1- Keine Verblindung klein drop-outs

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		(18) / f (6) RT 60-68 Gy Keine Informationen über Dosis für Parotiden		Gy, anschl. 28 Gy)	s **Sekundärer Endpunkt:** QoL (in parallelen Studie bewertet) mit SF 36 und QLQ-C30	0.02 vs. 0.00 (signif. Unterschied. p<0.05) 6 Monate: 0.04 vs. 0.00 sign. unterschiedlich. p<0.05 12 Monate: 0.09 vs. 0.00 sign. unterschied. p<0.05 SWS - Mittlere stimulierte gesamte Speichelflussrate mL/ min: Baseline: 1.05 vs. 0.78 (nicht unterschiedl.)	Outcomes. Die Notwendigkeit der Bewertung der gesundheitsbezogenen QoL in Relation zu Kopf-/Halstumoren wird betont.		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						2 Monate: 0.15 vs. 0.06 (sign. Unter. p<0.05) 6 Monate: 0.20‡ (0.17) vs. 0.03‡ (0.04) 12 Monate: 0.27) vs. 0.05 (signif. Unterschied. p<0.05) SF 36 Ergebnisse: 12 Monate: sign.unterschiedlich in Subskala Scores für physischer (p=0.011) und körperlicher Schmerz			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						(p=0.044) und mentale Gesundheit (p=0.027) Mentale Gesundheitsscores war sign. höher zu 12 Monaten nach Behandlung verglichen mit Baseline in IMRT Gruppe (p=0.004) EORTC QLQ-30 (+3) Skalen: meisten Scores waren schlechter nach Behandlung			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						(2Monaten, 6Monaten) als Baseline in beiden Gruppen; kein sign. Unterschied zwischen BL und 12 Monaten für beide Gruppen nach Behandlung ($p < 0.05$) EORTC QLQ-H&N3: Sign. Unterschied in Scores zwischen 2 Gruppen für Subskalen Sprachproble			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						me zu 6 und 12 Monaten nach-RT und Schlucken zu 12 Monaten ($p<0.05$) Signif Unterschied in BL Scores zwischen Gruppen für Symptom trockener Mund ($p=0.026$), zeigt leicht besseren Zustand in IMRT Gruppe			
Tribius 2013, Strahlentherapie und Onkologie	Prospektive, randomisierte Studie zweiarmig N=126 (114)	locally advanced HNSCC Gr. A: m (43) /f (19)	N=55 Gruppe A: IMRT (beide Parotiden ausgespart)	N=59 Gruppe B: IMRT (eine Parotid ausgelassen	**Primärer Endpunkt:** Inzidenz der Xero (Fluss) QoL	Inzidenz der Xero: sign. Weniger in Gruppe A vs. Gruppe B	Diese Analyse zeigte, dass reduzierte RT Dosis auf beide Parotiddrüsen <26	Keine Angaben	2b / 2++ Prospek. Analyse Gute Daten zu RT und Parotisdosis

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
	Deutschland Januar 2007 bis Dezember 2011	Gr. B: m (49) / f (15) durchschnittl. Alter: Gr. A: 58 (30–76) Gr. B: 59 (27 – 74) Bestrahlungsdosis: definitiv (70 Gy in 2 Gy Fraktionen) oder adjuvant (60-66 Gy in 2 Gy Fraktionen) kurative-intent RT;	<26 Gy to linke und rechte Parotide	) <26 Gy auf jede Parotide	**Sekundärer Endpunkt:** Gesamtüberleben	(p=0.0381). keine Xero vs. Grad ≥1 Xero war signifikant höher in Gruppe A (36% vs. 64%) als in Gruppe B (15% vs. 85%; p=0.0156) Dysphagie: 37% von Gruppe B Patienten hatten Grad ≥2 Dysphagie vs. 13% in Gruppe A (p=0,003) Patienten, die PEG brauchen:	Gy die Xero reduzieren kann und Dysphagie signifikant ohne verbessertes Überleben. Sparsam auf beide Parotiden während des Erhaltens der Zielvolumenumpfang und klinische Outcome sollte das Behandlungsziel und berichtete RT Dosis, die individuell auf Parotid gegeben wurde, sollte Standardanwendung sein.		Überw. PRO's

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						signif. geringer beim follow-up Kontrolle; kein PEG in 80% in Gruppe A % vs. 59% in Gruppe B; p=0.0157 Gesamtüberleben/rezidivfreies Überleben: kein Unterschied zwischen Gruppen (p=0.251)			

Speicheldrüsenverlagerung

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Jha 2009, Head Neck	prospektive Phase III multi-zentrisch, randomisierte Studie zweiarmig n=120 (97) Kanada Mai 2002 bis Juli 2006 medianer Follow-up war 20 Monate, 4 Personen gingen im Follow up verloren	Kopf-/Halstumore (ohne NPC) m/f 95/25 durchschnittliches Alter: SGT: 59.2 Pilo: 57.9 Bestrahlung: 50 Gy oder mehr auf 80% oder mehr der Parotis bds. RT konv. fraktioniert, 2D oder 3D geplant Sim CTX erlaubt	N=42 SGT Arm Operative Verlagerung der Gl. Submandibularis aus dem gepl. Strahlenfeld heraus	N=55 Pilocarpin 5 mg 4x tgl, bei RT und 3 Monate danach, Dosisreduktion erlaubt bei NW	**Primärer Endpunkt** Speicheldrüsenfunktion bei Sialometrie 6 Monate: Speicheldrüsenfunktion in 12 und 24 Monaten: **Sekundärer Endpunkt** 6 Monate Gesamt- und krankheitsfreies Überleben,	ITT Analyse (alle 120 Patienten) Speicheldrüsenfunktion 6 Monate: mediane Baseline Speicheldrüsenfluss für SGT (0.04 mL/min) vs Pilo (0.01 mL/min), p=0.001) medianer stimulierter Speicheldrüsenfluss: (0.18 mL/ min) für SGT vs (0.05 mL/ min) für Pilo, p=0.003. per	Submandibulare SGT Verfahren ist besser bezogen auf Pilo in bereitgestellter Dosis beim Management der strahleninduzierten Xero	Keine Angaben	1b/1-

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
					Schema des Wiederauftretens und Inzidenz der oralen Candidiasis und gastrostomy tube placements QoL Fragebogen evaluiert, aber ohne benannte Endpunkte	Protokollanalyse: n=97, 6 Monate: mediane Baseline Speicheldrüsenfluss für SGT Gruppe signifikant höher als Pilo Gruppe, mit p = 0.0001) stimulierter Speicheldrüsenfluss SGT Gruppe war besser als Pilo Gruppe mit p<.0001 keine oder minimale Xero (Score 10–20) für Menge (57%, SGT; 24%, pilo) und			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						Beständigkeit (66%, SGT; 38% Pilo) von Speichel war signifikant höher p=0.003 und p=0.013 für SGT Arm. 2-Jahre krankheitsfrei Überlebensrate 80% Lokale Kontrolle, DSF in 6 Monaten: kein Unterschied zwischen Armen; 7 loko-regionale Wiederauftreten, 6 an primären Orten oder Halsknoten und			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						1 in submentalen Raum. 12 entwickelten Metastasen in Knochen, Leber, und Lungen. QoL Fragebogen für: Menge (50%, SGT; 26%, Pilo) und Beständigkeit (68%, SGT; 39%, Pilo) des Speichels waren signifikant höher bei p=0.02 und 0.005, zu Gunsten SGT Arms gesamte			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						positive Ergebnisse veranlassten frühzeitigen Abschluss der Studie			
Rieger 2012, Head Neck Subkollektiv von Jha hier nur anderer Endp.!!	Monocenter, Phase III randomisierte Studie zweiarmig n=69 Kanada	s. Jha SGT: M(30)/ f (6) Pilo: m (25)/ f (8)	N=36 Submandibulare Speicheldrüsenverlagerung (SGT) vor RT	N=33 Orales Pilocarpin während RT	**Primärer Endpunkt** Sprachverständlichkeit, Schluck-outcomes bei Vorbehandlung, 1 Monat, 6 Monates und 12 Monate danach **Sekundärer Endpunkt** QoL	Sprache: Keine signifikanten Unterschiede zu jedem Zeitpunkt; Bereiche waren Range der mittleren Sprachverständlichkeitsscores, Satzverständlichkeitsscores Schlucken: Keine signifikanten Unterschiede innerhalb jeder Schluckmessun	SGT sollte die Wahl der Behandlung zwischen 2 angebotenen Behandlungen sein, die vor Xero in der aktuellen Studie schützt unter Beachtung der Aspekte Schlucken und QoL	Keine Angaben	1b/1+

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
					bewertet bei Vorbehandlung und ab 1 Moant, 6 Monat und 12 Monat danach	g bei Vorbehandlungsbewertung für alle Patienten oder 1-Monatsbewertung für chirurgische Patienten (Tab. 2) QoL: Keine signif. Unterschiede in QoL bei Vorbehandlung / 1-Monats-bewertung 6-Monats-bewertung, verschiedene signifikante Unterschiede bei EORTC wurden zwischen			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						Gruppen gefunden, alles weist auf geringer Scores für Pilogruppe hin Problem. Schlucken (p <0.001), soziales Essen (p=0.004), sozialer Kontakt (p=0.03), trockenerMund (p=0.001), klebriger Speichel (p=0.03), Husten (p=0.02), und Gewichtszunahme (p=0.03)			
Zhang 2012, Head and Neck	Evaluationsstudie zweiarmig N=38	HNC oropharyngeal	N=24 TG Verlagerungsg	N=14 CG Kontroll	**Primärer Endpunkt** Speichel	Speicheldrüsenflussrate: Sign.	submandibularen Speicheldrüsen konnten erfolgreich	Keine Angaben	2b/2+ Keine Randomisierung

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
	China Juni 2002 bis Oktober 2007	carcinoma m/f: 32/6 Altersspanne: 31 bis 72 Jahre, mittleres Alter 56 Jahre RT 50 bis 70Gy in Verlagerungsgruppe 40 bis 60 Gy in Kontrollgruppe, konv. Fraktionierung	ruppe Standardverlagerungsverfahren, 2-4 wo pre-RT	gruppe	rüsenflussrate **Sekundärer Endpunkt** QoL	Unterschied in Flussrate zu Gunsten der Verlagerung für unstimulierten Fluss und stimulierten Fluss, Ergebnis im Detail: 1 Monat (p=0,002), 3 Monate (p=0,004), 6m (p=0,000) und 12 Monate (p=0,000) Alle verlagerten Drüsen werden nicht beschädigt und funktionieren nach RT Bewertung der Xero: Speichelfrageb	in den submentalen Raum verlagert werden, dies schützt die Speichelfunktion und schützt vor Strahlentherapie induzierter Xero. Verlagerung der submandibularen Drüse kann die QoL durch Verminderung der Xero verbessern, Dsyphagie wird in dieser Studie nicht vermindert.		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						ogendaten zeigen statistisch signif. Unterschied zwischen 2 Gruppen im 1(p < 0.000), 3 (p= 0.000), 6 (p=0.006), 12 (p = 0.004), 24 (p<0.000) Monaten nach Ende der RT QoL: Gesamt QOL in Verlagerungs-gruppe war besser als in Kontrollgruppe von 3 Monaten nach RT für alle folgenden Zeitpunkte, Kein sign.			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						Unterschied in Dysphagie zwischen Gruppen.			
Zhang 2014, Radiation Oncology	Prospektiv randomisierte, kontrollierte Studie Zweiarmig n=65 China März 2004 bis August 2006	HNC (nasopharyngeal) SGT: 26-60 (45,6) Jahre KG: 23-60 (47,8) Jahre SGT: m(25)/f(7) KG: m(24)/f(9) c RT in 2 Gy Fraktionen, einmal tgl., 5x pro Woche; nasopharynx Dosis 65–75 Gy, zervikale Lymphknot	N=32 Speicheldrüsenverlagerung Gruppe Speicheldrüsen wurden operativ vor RT im Mundraum versetzt	N=33 Kontrollgruppe Keine operative Verlagerung der Speicheldrüsen	**Primärer Endpunkt** Inzidenz der Xerostomie Grad ≥ 2 nach 3, 6, 12, 60 Monaten nach RT **Sekundärer Endpunkt** Subj. Symptome mittels RTOG/EORTC bestimmt	Inz. Xero Grad ≥ 2: 3 Monate: 13 (40.6%) SGT vs. 2 (6.1%) (G2), 8 (25.0%) vs. 18 (54.5%) (G3), 4 (12.5%) vs. 13 (39.4%) (G4), 6 Monate: 15 (46.9%) vs. 4 (12.1%) (G2) 6 (18.7%) vs. 19 (57.6%) (G3), 3 (9.4%) vs. 10 (30.3%) (G4), 12 Monate: 18 (56.3%) vs. 6 (18.2%), (G2) 4 (12.5%) vs. 19 (57.%), (G3)	Durch Verlagerung der Speicheldrüsen können sie die RT überstehen, es kann eine starke Speichelfunktion beibehalten werden und kann effektiv vor Xerostomie nach RT schützen Speicheldrüsenverlagerung kann aber nicht vollständig das Problem der Xerostomie beheben, da milde bis ernste Xerostomie weiterhin auftritt. Nach 5 Jahren zeigt	Keine Angaben	1b/1- Nicht verblindet

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		enmetastase Dosis 60–70 Gy, zervikale Lymphknoten Dosis 45–50 Gy				2 (6.2%) vs. 8 (24.2%), (G4) 60 Monaten: 15 (57.7%) vs. 6 (23.1%) (G2), 3 (11.5%) vs. 16 (61.5%) (G3) 1 (3.9%) vs. 4 (15.4%) (G4) Subj. Symp.: Tag-Xero: 16 (61.5%) SGT vs. 26 (100%) KG Nacht-Xero: 4 (15.4%) SGT vs. 20 (76.9%) Schwierigkeiten Sprechen: 2 (7.7%) vs. 14 (53.8%) Kauen: 3 (11.5%) vs. 17 (65.4%) Schlucken 1 (3.8%) vs.5 (19.2%)	Xerostomie eine Erscheinungsrate von 15,4 % Dieser Ansatz kann jedoch die QoL bei Patienten mit nasopharyngeal Karzinomen nach RT verbessern und beeinflusst die Effektivität der Langzeitbehandlung nicht.		

Weitere Interventionen

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	**Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum**	**Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX**	**Intervention**	**Kontrolle**	**Zielgröße**	**Ergebnisse an Endpunkten**	**Zusammenfassung**	**Finanzierung**	**Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen**
Büntzel 2010, Anticancer Res	Multizentrisch (Bielefeld, Recklinghausen, Nordhausen, Neubrandenburg, Hannover, Münster), randomisiert kontrollierte Phase II Studie zweiarmig N=39 Deutschland 2001 bis 2007	HNC (oral cavity, oropharynx, hypopharynx) Alter: 63.52+/-9.31 Jahre m(31)/f(8) 1.8 bis 2.0 Gy auf primäre Tumoren und lymphatische Halsbereich während tägl. RT kumulative Dosis 60 bis 72 Gy	N=22 Gruppe A: 500 µg Natriumselenit an Tagen der RT und 300 µg Natriumselenit an Tagen ohne RT	N=17 Gruppe B: ohne jede Selensubstitution	**Primärer Endpunkt:** Inzidenz Trockener Mund **Sekundärer Endpunkt:** Toxizität: Dysphagie, Geschmacksverlust, Stomatitis, AE	Trockener Mund: 22.7% Gruppe A vs. 23.5%, Gruppe B Mittlere Werte der Xerostomie nicht statistisch signifikant Toxizität: Dysphagie RTOG Grad 3: Gesamt 22.7% (n=5) Gruppe A vs. 35.3% (6), Gruppe B, p=0,476; signifikant diff. in Woche 7, Mittlere	Diese kleine randomisierte Studie zeigte limitierende Effekts des Selens in der Prävention von Ageusie (Geschmacksverlust) und Dysphagie während RT bei Hals-/Kopf-tumoren	Keine Angaben	2c / 2+ klein Nicht blind, ohne Placebo Abbruch wegen fehlender Rekrutierung

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						Werte 1.533 Gruppe A vs. 2.167 in Gruppe B (p=0.05) Geschmacksverlust RTOG Grad: 22.7% (5) vs. 47.1% (8), p=0,172 Stomatitis RTOG Grad: 36.% (8) vs. 23.5%, (4)p=0,494, wöchentliche Patientenanalyse (Studenten-test) zeigte signifikante Reduktionen der Dysphagie			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						in der Selengruppe in letzten Woche der Bestrahlung 23 ernste AEs (Gruppe A), 22 ernste AEs(Gruppe B, p=0,476)			
Grötz 1999, Strahlenther Onkol	prospektive, randomisierte placebo-kontrollierte doppel-blinde Studie zweiarmig N=48 (23) Deutschland	HNC Durchschnittl. Alter: 55 ± 9 Jahre m/f k-A. RT 60 Gy 6 Bewertung: 1 Woche vor der Bestrahlung (U1), zu Beginn (U2), in der Mitte (U3) am Ende	N=11 Verum Cumarin/Troxerutin (Venalot Depot) 3x 2 Dragees; 15 mg Cumarin und 90 mg Troxerutin pro Dragee) 1Woche vor RT &	N=12 Placebo	**Primärer Endpunkt:** RTOG-Score (klinische Evaluation der frühen Effkts der RT) **Sekundärer Endpunkt**: szintigraphisch	RTOG-Score: **U3**: 12,9 ± 3,7 Verumgruppe vs. 16,3 ± 3,1 PLA, p= 0,015 **U4:** 16,4 ± 4,0 vs. 20,1 ± 3,8, p = 0,016 **U5:** 16,5 ± 3,3 vs. 20,4 ± 3,6, p = 0,007 **U6**: 14,7 ± 4,3 vs. 18,2 ± 3,8, p = 0,027	Die Ergebnisse sagten aus, dass es einen vorteilhaften Effekt von Venalot Depot in der Behandlung von radiogener Sialadentits und Mucositis zu verzeichnen gibt. In einer kleinen Gruppe von ausgewählten Probanden, frühe	Keine Angaben	2b/1- klein gut designt Placebo-kontrollierte Studie

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		(U4) der Bestrahlung, 8 Tage (U5) und 28 Tage (U6) nach Ende der Bestrahlung	über Ende RT hinaus 4 Wochen fortgesetzt		bestimmte Exkretion Fraktion (Sialometrie, quanti-tative Speicheldrüsen Szintigraphie)	Signifikante Gruppenunterschiede zu allen Zeitpunktens ($p<0,05$) für Verum Nummer der Patienten ernst (Hälfte der RT) oder komplette (Ende der RT) xero-stomatische Z =101,5 ± 4,8 vs. Z = 94,5 ± 12,3 signifikant weniger, zeigt eine höhere Effizienz des Verum verglichen zu	klinische Effekte der Bestrahlung (RTOG-Score) waren weniger ausgeprägt in der aktiven Behandlungsgruppe als in der Placebogruppe, aber die Probandengröße war zu klein, um den statistischen Benefit von Cumarin/Troxerutin mit szinti-graphischer Methode zu beweisen. Sialometrie scheint nicht für die Bewertung von frühen Bestrahlungseffekt		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						Placebo (p = 0.068) Sialometrie, quantitative Speicheldrüse Szintigraphie: keine sign. Unterschiede EFPAR/U1 = 44,8 ± 6,0% (Verum) vs. 51,7 ± 3,4% (PLA), p = 0,33; EFPAR/U4 & EFPAR/U6 =negative nummerische Werte, Aufnahme-Werte nach Stimulation (17 – 19 min. nach	en geeignet zu sein.		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						Applikation 99m Tc-Pertechnetats ; UP17-19) waren höher als vor Stimulation (12 – 14 min. 99m Tc-Pertechnetat; UP12-14), Exkretion der Drüsen drastisch reduziert EFPAR/U1-U4 =50,2 ± 7,8%, vs.57,8 ± 8,8% vs. p = 0,26 EFPAR/U1-U6 = 53,8 ± 8,4% vs. 74,4 ± 14,6%, p=0,12			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Jaguar 2015, Radiother Oncol	Prospektive, randomisierte kontrollierte, doppelblinde Studie Zweiarmig n = 97 Brasilien Januar 2010 bis März 2012	KHT, oral, oropharynx oder nasopharynx Betha: m (37)/ f (11) PLA: m (39)/ f (10) Alter: Median Betha: 59 Jahre PLA: 56 Bestrahlung mittels 3D-cRT oder IMRT 1x tgl. 6 MV, 1.8–2.12 Gy pro Fraktion, 5 d/we; 50–70.2 Gy bei postoperativer 3D-cRT,	n = 48 Bethanechol 1 Tablette (25 mg Tablette) 2x tgl. Von Beginn der RT und Fortführung bis 1 Monat nach Behandlungsende	n = 49 Placebo 1 Tablette (25 mg Tablette) 2x tgl. Von Beginn der RT und Fortführung bis 1 Monat nach Behandlungsende	**Primäre Endpunkte:** Verhältnis Pat. Mit Grad≥ 2 Xerostomie **Sekundäre Endpunkte** Unstimulierte und stimulierte Gesamtspeichelflussrate	Xero Grad ≥ 2, 3 Monate nach RT: 16 (38.0 %) Betha vs. 30 (71.42 %) PLA 1 Monat nach RT: 7 (16,6 %) Betha vs. 22 (52,3 %) PLA UWS: (ml/min) 0.19 (0.25) Betha, 3D-RT vs. 0.41(0.50) Betha, IMRT 0.05 (0.10) PLA, 3D-RT vs. 0.16 (0.29) PLA, IMRT: SWS: (ml/min) 0.27 (0.45) Betha, 3D-RT	Studienergebnisse unterstützen sichere Verwendung von Bethanechol während RT und bewirkt ansteigende Speichelsekretion mit wichtigem Einfluss auf sinkenden speicheldrüsenschaden und Xerostomieleiden Kombination von Bethanechol und IMRT scheint Verbesserungen der QoL zu bewirken. Studien mit einem längeren Follow-up werden für	Keine Angaben	1b/1+ Kurzes Follow-up

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		50.4–72Gy bei post-operativer IMRT				vs. 0.49 (0.49) Betha, IMRT 0.21 (0.38) PLA, 3D-RT vs. 0.24 (0.47) PLA, IMRT	Evaluation benötigt, um wahren Effekt des cholinergen Parasympathomimetika nach Kurzzeit-anwendung vor und während RT.		
Jham 2007, Oral Oncol	prospektive randomisierte Phase III Studie zweiarmig N=55 (43) Brasilien Oktober 2004 bis Juli 2005	KHT Betha: m (17) /f (5) AS: m (16) / f (5) durchschnittl. Alter: Betha: 57.4 (15.1) AS: 54.90 (12.54) äußere Bestrahlg. RT, umfasst eine o. mehrere große Speicheldrüse	N = 22 orales Bethanechol (Liberan) 25 mg, 3x/Tag (6 Uhr, 14 Uhr und 22 Uhr.) (Gruppe 1= BA)	N=21 Künstlicher Speichel (OralBalance) (Gruppe 2= AS)	**Primärer Endpunkt:** Xerostomie VAS **Sekundärer Endpunkt** Gesamt verbleibender Speichel (WRS) und Gesamter stimulierter Speichel (WSS)	VAS Xerostomie: Baseline: Mittel: n=22 3.15 Gruppe 1 vs. n=21, 3.48 Gruppe 2, p=0.48 (n.s.) während RT: n=16,4.17 vs. n=20, 4.30, p=0.96 (n.s.) nach RT: N=16, 3.86 vs. n=20, 4.72, p=0.26 (n.s.)	die Verwendung von Bethanechol während RT für HNC war mit signifikant höheren WRS assoziiert genau nach RT im Vergleich zur gleichen Kohorte an Patienten, die keine Bethanechol erhalten haben. Weitere Studien, die Bethanechol und Pilocarpin während RT	Keine Angaben	2b/2- Kleine Probandenanzahl Nicht verblindet Drop outs

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		n für Minimum von 45 Gy mittlere RT Tumordosis, Gy Betha: 62.22 (69.24) Gy AS: 65.23 (72.26) Gy				08–40 Wochen nach RT: N=13, 4.31 vs. n=17, 5.75, p=0.05 Xerostomie Beschwerden (%): nach RT: N=16, 62.5(nein), 37.5 (ja) vs. n=20, 40 (nein), 60 (ja) keine sign. Unterschiede Speichelfluss messungen: Baselinewerte unterscheiden sich nicht signifikant zwischen	vergleichen und mit größeren Probandenzahlen sind notwendig, um zu bestimmen, um die richtige Medikamentenbereitstellung zu garantieren sowie das beste Kosten/Nutzen Verhältnis zu analysieren		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						Gruppen (p = 0.99) in Gruppe 1: mittlere WRS Werte waren immer höher als in Gruppe 2; statistische Signifikanz trat nur bei Speichelfluss sofort nach was RT (p = 0.03)auf. mittlere WSS entspricht der Baseline (p = 0.97) und war immer höher in Gruppe 1			
Witsell 2012, Head and Neck	Forscher-initiierte, multicenter (4 akademische	HNC (Mundhöhle oder oro-pharynx)	N=28 Cevimelin oral 30mg oral 3x/d für 6	N=26 Placebo oral 30mg 3x	**Primärer Endpunkt**: Veränderung in Oral	Xerostomie Grad: Zu Beginn kein Unterschied	Xero ist signifikante Folgeerkrankung der Behandlung des KHT, die sich mit	Keine Angabe	2b/1- Kleine Probandenanzahl

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
	Zentren und 4 private gesellschaftsbasierende Praxen), randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Studien zweiarmig N=54 England zwischen August 2007 und Juni 2009,	Alter >18 Jahre Cevi: m (23) /f (5) PLA: m (22) / f (4) erhielten >40 Gy bei der Radiotherapie von Grad 1 oder 2 Xerostomie und wurden >16 Wochen Nachbehandelt	Wochen	/d für 6 Wochen	Health Impact Profile (OHIP-49) Gesamtscore von Baseline bis Woche 6 **Sekundärer Endpunkt** QoL AE	An Woche 6: kein Unterschied Mehrheit der Patienten (80% und 79% der cevimelin-behandelten und placebo-behandelten Patienten) berichtete Xerostomie Grad 1 OHIP-49 durchschnittl. Ergebnisse: nicht sign. abseits von psychol. Beschwerden Median (25th, 75th), Veränderung	der Zeit verbessernkann. Rolle des oralen parasympatischen sekretanregenden Muskarinrezeptors in mildernden Patientensymptomen und Beschwerden , die unklar bleiben.		(8 Zentren, n=54)

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						von Baseline zu Woche 6 Funktionale Begrenzung 0.1 (-3.84, 3.26) Cevi vs. -0.98 (-4.08, 1.31), p=0.476 nicht signif. Physisch Schmerz: -0.37 (-2.13, 2.05) vs. -0.92 (-5.70, 2.98), p=0.628 n.s. Psycholog. Beschwerden: 0 (-3.24, 0) vs. 0.04 (-1.90, 3.93), p=0.036 signifikant Physische Unfähigkeit:-1.11 (-3.37,			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						5.21) vs. -1.39 (-3.90, -0.02), p=0.235 nicht signifikant Psycholog. Unfähigkeit: 0 (-1.91, 2.83) vs. 0 (-4.44, 4.74), p=0.5 Soziale Unfähigkeit: 0 (-2.61, 2.32) vs. 0 (-0.09, 0.91), p=0.748 Handicap: 0 (-2.11, 3.20) vs. 0 (-0.15, 1.48), p=0.745 nicht signifikant Overall: -0.08 (-1.70, 3.27) vs. 0.45 (-2.45, 1.48), p=657 nicht			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), RTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnisse an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						signif. Gesamt QoL: keine stat. signif. Unterschiede Beobachtet Nw: Kopfschmerz			

Anlage 3 Evidenztabelle zur Therapie der Strahlentherapie induzierten Xerostomie

Pilocarpin

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Horiot 2000, Radiother Oncol	Multizentrisch (19), randomisiert-kontrollierte Studie zweiarmig N=156 (145) ges. Frankreich Juni 1995 bis Februar 1998	HNC M (119) / f (37) Alter: durchschnitl. 60 (25-86) ALLE Probanden erhielten Pilo hydrochlorid oral, 15mg pro Tag mit einem 5 mg optionalen Steigerung innerhalb der 5 Wochen bis	N=49 Nicht erfolgreiche Gruppe 1 (RT Dosis auf großen Speicheldrüsen >50 Gy) 5mg Pilo hydrochloride oral 3x/d über 12 Wochen, Steigerung nach 4. Und 8. Woche bis auf 25 mg/d	N=107 Erfolgreiche Gruppe 2: (RT Dosis auf die großen Speicheldrüsen <50 Gy oder nicht bestrahlt) 5mg Pilo hydrochloride oral 3x/d über 12 Wochen, Steigerung nach 4. und 8.	**Primäre Endpunkte:** Xerostomie Status (Fragebogen) **Sekundäre Endpunkte:** Toxizität Nebenwirkung	Xerostomie Status: nach Woche 12: (PP-Analyse): Verbesserung: 62% Gruppe 1 vs. 69% Gruppe 2, nicht signifikant verschieden auf jedem Verbesserungslevel Zustimmung: nach 12 Wochen über 75% in 86% Xerostomie Status: nach Woche 24: (PP-Analyse):	Es wurden keine Unterschiede gefunden laut Dosis/ Volumen der RT Parameter deuten an, dass orales Pilocarpin Hydrochlorid: (1) agiert primär durch Stimulierung der kleinen; (2) könnte günstig bei Patienten , die unter schwerer Xerostomie leiden, wirken trotz RT Dosis/ Volumen RT Parameter (3) Alle Responder wurden nach 12 Wochen erkannt.	Keine Angabe	2a / 2++ Alle hatten eine Intervention, Analyse bezogen auf retrospektive Risikofaktoren;

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		zu einer Tagesdosis von 25 mg über 9 Wochen 82 Responders der beiden Gruppen machten mit der Behandlung für weiter 12 Wochen weiter		Woche bis auf 25 mg/d		Verbesserung nicht sign. Toxizität/Neben wirkung: Keine Grad 4 Xero Grad 3: Schwitzen (19%) häufiger Harndrang (3%), Übelkeit & Erbrechen (4%),Tränenfluss, Verwirrung (3%), Schwindel (3%), Diarrhoe (2%). 38 Patienten stoppten Behandlung vor Woche 12 für akute Toleranz oder kein Ansprechen			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Jacobs 1996, Oncology (Williston Park)	Multizenter (59), Versorgungsstudie, open-label einarmig N=265 (261) USA November 1990 bis Dezember 1991	HNC m (185)/ f(76) Alter: ≥18 Jahre Erhielten mindestens 4,000 cGy, zeigten klinisch relevante Xerostomie, nahmen an früheren PILO Studien teil ALLE Patienten erhielten Pilocarpin 5mg 3x tgl.	N=261 Pilo dosen zwischen 2,5 - 10 mg (vorherige Studie: N=150 Erhielten Pilo in vorherigen Studien (Pilo) N=115 Erhielten Placebo in vorherigen Studien)		**Primäre Endpunkte:** VAS für Xero, oral Komfort und Ruhe, Trockenheit, Essen und Trinken **Sekundäre Endpunkte:** Nebenwirkungen	Trockenheit sign. besser zwischen Baseline und letztem Visit (P ≤0.01), Komfort sign. besser (P≤0.01), Sprachleichtigkeit sign. besser (P≤0.01) Möglichkeit zu Essen /Trinken, sign. besser (P≤0.01)) Nebenwirkungen: Häufiges Schwitzen, milde bis moderate Toxizität Grippe ähnliche Symptome mit	Studie zeigte, dass orales Pilocarpin hydrochloride moderat effektiv in der Reduzierung der Symptome der radiation-induzierten Xerostomie ist, einschließlich Trockenheit, orale Beschwerden, Schlafstörungen, Probleme beim Sprechen, Kauen und Schlucken. Wenn ein Erhaltungsmedikament gegeben wird, kann der Effekt über 36 Monate anhalten. Eine Anfangsdosis von 5mg tid, erwies sich als optimale	Keine Angabe	2b/2++ Einarmig, aber hochwertige Serie Nicht verblindet

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						eingeschlossen, häufiger Harndrang, Rhinitis, Kopfschmerz, Diarrhoe, und steigender Tränenfluss Follow-up Bewertung: 48 unterbrachen wegen Nebenwirkungen, 34 Verlust der Effizienz			
Johnson 1993 N Engl J Med	Multizentriche (39) prospektive, randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Studie dreiarmig N=207 (166) USA	HNC PLA: m (48) / f (17) P5: m (51) / f (22) P10: m (43) / f (26) Alter: 58±11.5 (mean ± SD)	N=73 Gruppe 1 5 mg Tabletten oder N=69 Gruppe 2 10 mg Pilo Tabletten3x/ d oral für 12	N=65 PLA Gruppe 3 Placebo	**Primäre Endpunkte:** Sicherheit u Effektivität von Pilo bewertet durch VAS Skala **Sekundäre Endpunkte:**	Sicherheit 41 Patienten schieden aufgrund von Nebenwirkungen vor Beendigung der Studie aus Effektivität von VAS	Pilo kann einige Symptome, die mit post-radiation Xerostomie verbunden sind, verbessern inclusive oraler Trockenheit und Beschwerden, und Schwierigkeiten beim Sprechen; reduziert die	Keine Angaben	1b/1++

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		RT mind. 40 Gy, mind. 4 Mon. vor Einschluss Alle Probanden hatten signifikant eine Xerostomie	Wochen		Effekt von oralem Pilo auf Produktion von gesamten Speichel; primäre Nebenwirkung	Pilo 5 vs. Placebo: orale Trockenheit verbessert 44% vs 25% (p=0.027) Gesamtverbesserung 54% vs. 25% (p=0.003), und verbesserter Komfort von Mund und Zunge 31% vs. 10% PLA (p=0.002); Sprachmöglichkeit: 33% vs. 18%, (p=0.037). Pilo 10 vs. PLA: vergleichbare Verbesserungen PLA vs. Pilo5 vs. Pilo10	Gebrauch von Medikamenten, und veranlasst eine Gesamtverbesserung. In dieser Studie, die Behandlungsgruppe, die 5mg von Pilocarpin erhielt 3x/d hatte das beste Gesamt-Outcome bezogen auf die Speichelproduktion und Linderung der Symptome Xerostomie, wenn sowohl Nebenwirkungen als auch Effektivität betrachtet werden.		

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						(ITT) sign. mehr Verbesserungen in beiden Pilo Gruppen gegenüber Placebo für alle Bereiche wie erwartet beim Sprechen ohne benötigte Flüssigkeit PLA vs. Pilo5 vs. Pilo10 (PP) sign. Mehr Verbesserungen in beiden in beiden Pilo Gr. Gegenü Pla für alle Bereiche Gesamtspeichel Pla vs.Pilo5 vs. Pilo10 Baseline: nicht sign. verschieden			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						Woche 4: je p= 0.004 Woche 8: je p=0.043 Woche 12: nicht sign. Letzte Kontr.: nicht sign. Primäre Nw: Schwitzen, andere cholinerge Effekte, Erkältung, Übelkeit, Schwindel, Rhinitis, Erröten, Asthenie, Kopfschmerz, häufiger Harndrang, Diarrhoe, Dyspepsie			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
LeVeque, 1993, J Clin Oncol	multizentrisch (30) klinische Untersuchung randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Studie zweiarmig N=162 USA Aug. 1990 bis Juni 1991	Kopf-/Halstumor PLA: m (62) / f (25) Pilo: m (53) / f (22) Alter: 59.4 Jahre (PILO) 57.6 Jahre (PLA); min. 40 Gy Bestrahlung (117 Patienten erhielten > 60 Gy) klinisch relevante Xerostomie	N=75 Titriertes Pilo 2.5-mg (3x/d) Tabletten für die ersten 4 w, 5.0-mg Tabletten für die zweiten 4 w & 10.0-mg Tabletten für die letzten 4 w von der 12 Wochenstudie	N=87 Placebo	**Primärere Endpunkte:** Verbesserung in Gesamtzustand der Xerostomie **Sekundäre Endpunkte:** Gesamt und Ohrspeichel drüsenproduktion Nebenwirkungen	Verbesserung in Gesamtzustand der Xerostomie: 26% verbessert in PLA Gruppe und 46.4% in Pilo-Gruppe, P=0.035 Gesamt Speichelproduktion: Sign. Zunahme in der Pilo-Gruppe vs. Placebo zu jedem Zeitpunkt Ohrspeicheldrüsenproduktion: Stimulierter und unstimulierter Flow zu jedem Zeitpunkt sign.	Es kann gefolgert werden, dass Pilocarpin klinisch sign. Benefits für symptomatische Behandlung von Postradiation Xerostomie ermöglicht. Die besten Ergebnisse zeigten sich bei kontinuierlicher Behandlung für 8 bis 12 Wochen mit einer Dosis größer als 2.5 mg 3x/d	Keine Angaben	1b/1+

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						besser für Pilo vs. Placebo Nebenwirkungen: Vorwiegend Schwitzen; Rhinitis, Kopfschmerz, Übelkeit, und häufiger Harndrang, die häufgste gemeinsame Nebennwirkung war mildes bis moderates Schwitzen			
Taweechaisupapong 2006, Aust Dent J	doppel-blinde, placebo-kontrollierte, randomisierte, cross over design Studie zweiarmig N=33	HNC Durchschnittl. Alter: 51.9 Jahre m (22)/f (11) 66 Gy normal	N=33 Entweder 5mg Pilo Tabletten (Salagen)oder 3mg Pilo Lutschtabletten oder 5mg	N= 33 Placebo	**Primärer Endpunkt:** Gesamtverbleibender Speichel (vor und nach 0, 30, 60, 90, 120,	Speichel: Jede Pilocarpindosis zeigte sign. Anstieg des Speichelflusses über Pla Verbesserung oralen	Die 5mg Pilocarpin Lutschtablette zeigte die besten klinischen Ergebnissen, jedoch sind weitere Untersuchungen mit größeren Gruppen notwendig.	Unterstützt durch Thail und Research Funds (Grant No. RDG3/09/2544)	2b/1- Klein (n=33) Cross over, nicht besser als Fallbericht Datenpräsentation fehlen Genauigkeit

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
	Thailand	fraktioniert, beendet mind. 6 Monate vor Einschluss, klinisch relevante Xerostomie Konzept wurde aller 10 Tage geändert	Pilo Lutschtabletten		150, 180 min nach Medikamentengabe); subjektive Effektivität mit VAS vor med und nach180 min **Sekundärer Endpunkt:** Blutdruck Nebenwirkung	Trockenheit: 5 mg Lutschtabletten sign. besser als Pla (p=0,03), 3 mg Lutschtab. NICHT, beide Lutschtab. formen besser als Tabletten (p=0,00) RR: Keine statistisch sign. Veränderungen des RR & Pulsrate bei allen Pts nach Behandlung AE: Schwitzen, Übelkeit, Uropoiesis, Flatulenzen und Kreislaufprobleme			und Details

Speichelersatzmittel

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Andersson 1995, Gerodontology	Crossover, randomisierte, einfach-verblindete Studie zweiarmig N=20 Schweden	Kopf-/ Halstumoren Alter: 67.1± 9.4 Jahre m(11)/f (9) bei 17 der Patienten wurde während der 15 min nur < 0,5 ml Speichel gebildet Radiotherapie: 40 bis 70 Gy (durchschnitt 56.8 ± 11.78)	N=12 Salinum für 1. bis 3. Woche 4 Woche: Washout Periode 5 bis 7 Woche Cross over	N=8 MAS-84 (sodiumcarboxymethyl cellulose) für 1 bis 3 Woche 5 bis 7 Woche Cross Over	**Primärer Endpunkt:** Veränderungen bei Schluck- und Kauen Beschwerden von Tag 0 bis Tag 21 **Sekundärer Endpunkt:** Veränderg in Geschmack, Sprachproblemen, von Tag 0 bis Tag 21, Effekt des Salinum und MAS-84 auf dentalen Plaque und Gingivitis	Veränderungen bei Kau- & Schluckstörungen: Kauen / Schlucken ($p<0.001$) sign. reduziert während Salinum Periode vs. MAS-84 Periode Veränderung bei Geschmack- und Sprachstörungen: Geschmack {$P<0.01$) und Sprachproblemen ($P<0.001$) waren sign. Mehr reduziert während Salinum vs. MAS-84 Periode	Die Ergebnisse dieser Studie induzieren, dass das Leinsamenölextrakt eine signifikante Reduktion der Symptome von trockenem Mund ermöglicht und dass dieser Effekt mit fortschreitender Zeit die Speichelersatzmittel, die verwendet werden, ansteigen lässt. Daher stellt das Leinölextrakt Salinum ein geeignetes Speichelersatzmittel dar.	Keine Angaben	2b / 2++ Sehr kleine Probandenanzahl Cross over Studie

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						dentales Plaque und Gingivitis: Plaque Index an Tag 0 war 38% und 39% für Patienten, die mit Salinum und MAS-84 (kein Unterschied, wie erwartet) begannen; Tag 21: reduziert um 27% für Salinum Gruppe, 38% für MAS-84, signifikant (P<0.01) Gingivaler Blutindex an Tag 0: 35% Salinum vs. 31% MAS-84 (kein Unters.); Tag 21: gingivaler Index reduzierte sich auf 13% (in			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						Salinum Periode) und 26% MAS-84 Periode, statistisch sign. (P<0.001)			
Dirix, 2007 Support Care Cancer	Studientyp usw. Nicht angegeben einarmig N=35 (34) Belgien August 2005 bis Oktober 2005	HNC m/f (keine Daten angegeben) durchschnittliches Alter: 63.5±9.4 Jahr heilende RT Behandlung (≥50 Gy) 1 Patient ging im klinischen follow-u verloren	N=35 BioXtra (beinhaltet feuchtigkeitsspendendes Gel, Zahnpasta und Mundwasser) für 4 Wochen (28d)		**Primärer Endpunkt:** Xero Fragebogen: (XQ) an d 0, d 14 und d28: eingeschlossenen VAS **Sekundärer Endpunkt:** QoL Nebenwirkungen	mittlere Xero Grad: sinkend von 2.03 an d 0 auf 1.12 an d28; mittlere Differenz lag bei 0.91 (95% (CI) [−1.16 bis 2.98], p<0.001) mittlerer VAS score: Behandlungs-beginn: 59.8. nach 28 Tagen, sinkt dieser auf 36.4 (mittlere Differenz lag bei 23.4, 95% CI [−17.5 - 64.3], p<0.001) 26 Patienten	BioXtra (trockenes Mundheilungssystem) ist effektiv bei der Reduzierung von Symptomen, die durch strahlentherapie-induzierten Xero entstanden sind und verbessert die Lebensqualität von Xerostomie, selbst wenn das Verhältnis des Benefits ein Teil des Placebo Effektes ist.	Keine Angaben	3b/3 Einarmige Studie, ohne Kontrollgruppe Kleines n

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						(77%) sprachen auf Behandlung an, 11 von Ihnen (32%) berichteten von einer größeren Verbesserung. QoL score zu Beginn war dieser 59.4; dieser stieg auf 70.5 an (mittlere Differenz war −11.1, 95% CI [−28.7 to 6.6]; dies zeigte eine signifikante Verbesserung des Gesamt - QoL (p<0,001) Nebenwirkungen: keine			
Epstein 1999, Oral Oncol	Doppel-blinde, randomisierte cross-over Studie	HNC Alter : 58.2 Jahre	N=19 Gruppe A: Oral Balance	N=19 Gruppe B: Placebo	**Primärer Endpunkt:** Schweregrad	Schweregrad der Symptome: VAS (SD): trockener	Die palliativen Effekte des oralen Balancegels und	Laclede Professional Products Inc.,	2b/2+ Kleine Cross over Studie

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
	zweiarmig N=19 Kanada	M (14) / f (5) mittlere Strahlendosis 60,44 Gy (range 50 - 66 Gy), zugeführt in konv. Fraktionen	Gel und Biotene Zahnpaste 2 Wochen, danach cross over	(kein aktives Mittel in Gel und Paste) 2 Wochen, danach cross-over	der Symptome unter Verwendung visuelle Analogskala (VAS) **Sekundäre Endpunkte:** Gesamtspeichel (WRS), Gesamte stimulierte Speichel (WSS)	Mund in Ruhezustand: 2.1 (0.7) Vorstudie, A: 3.1 (0.5) vs. B: 1.5 (0.5), p=0.04 sign. Trockener Mund beim Essen: Vorstudie: 2.6 (0.7), A:2.9 (0.7) vs. 2.6 (0.8), p=0.13 nicht sign. Trockener Mund beim Aufwachen und/oder bei Nach: Vorstudie 1.7 (0.7), 2.8 (0.4) vs. 1.8 (0.5), p=0.10 nicht sign. Gesamteffekt: 5.8 (0.5) vs. 4.2 (0.9), p=0.08 sign. WRS: nicht sign. Veränderungen	Biotene Zahnpasta waren größer als die Effekte des Placebos. Es zeigte sich kein Effekt von oraler Besiedlung mit Candidaspecies und kariogenen oraler Mikroflora bei der Verwendung von was topischen Mitteln.	Gardena, CA	Gute Verblindung Zuverlässige Skalen

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						über Studienperiode (p=0,6) WSS: nicht signif. Veränderung während Studienperiode (p=0.65)			
Momm 2005, Strahlenther Onkol	Pilot, prospektive cross-over, randomisierte Studie vierarmig N=123 (120) Deutschland August 2002 bis April 2003	HNC Alter: 59 (29–89) Jahre M (89) /f (31) Strahlendosis: 60,0 (19,8–74,0) Gy alle Patienten erhielten alle 4 Ersatzmittel, jedes für 1. Woche,	N=120 4 verschiedene Speichelersatzmittel enthalten (gel, carmellose spray, oil, mucin spray) 24 verschiedene Verwendungssequenzen der 4 zu testenden	(1) Aldiamed gel (Bio-medica, Rodgau, Germany containing Aloe vera (gel); (2) Glandosane® spray (cell pharm, Hannover Germany) containin	**Primäre Endpunkte:** Gleichmäßig hinzugefügter Score der Punkte 1–8 im Studienfragebogen **Sekundäre Endpunkte:** Punkte des Fragebogens und der zwei zusätzlichen Fragen konzentrieren	Einzelne Fragen: 1 Xerostomie*: (BL vs. alle Ersatzmittel, p < 0.0001); 4.5 ± 0.11 Baseline v. 3.7 ± 0.11 Gel, 3.8 ± 0.12 carmellose, 3.8 ± 0.12 Öl, 3.8 ± 0.11 Muzin, 2 Sprechen* 5.2 ± 0.10 vs. 4.3 ± 0.11, 4.4 ± 0.13, 4.3 ± 0.13, 4.3 ± 0.12 3 Essen : 3.3 ±	Für die meisten Patienten kann eine erhebliche Entlastung der Xerostomie durch Speichelersatzmittel erreicht werden. Jeder Patient mit Xerostomie sollte verschiedene künstliche Speichelersatzmittel für eine Testperiode erhalten. Dies könnte helfen den individuell besten	Biomedica (Rodgau, Germany), GABA (Muenchenstein, Switzerland) and medac (Wedel, Germany)	2c / 2+ Starkes Cross over in verschiedenen Sequenzen veranlasst eine abstrakte Statistik Endpunkt ist nicht-validierter Fragebogen Mehr ein theoriebasierte

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		danach Wechsel laut gegeben Schema; 600 Fragebögen wurden evaluiert	Stoffe	g sodium carboxymethylcellulose (carm-ellose); (3) Rapsöl (Öl gepresst durch Brändle, Germany; (4) Speichel medac Spray (medac, Wedel, Germany)	sich auf die Patienten Zufriedenheit mit individuellen Inhalten	0.15, 3.2 ± 0.15, 3.3 ± 0.15, 3.2 ± 0.15, 3.2 ± 0.15 4 Flüssigkeit: 4.9 ± 0.13, 5.0 ± 0.13, 5.0 ± 0.13, 4.9 ± 0.14, 4.8 ± 0.14 5 Häufigkeit*: 4.9 ± 0.12 BL vs. Jedes Ersatzmittel, p < 0.0001 4.1 ± 0.14 Gel vs. 4.6 ± 0.13 Carmellose, p < 0.0001 4.1 ± 0.14 Gel vs. 4.4 ± 0.13 Muzin, p = 0.014, 4.3 ± 0.13 Öl vs. 4.6 ± 0.13 Carmellose, p = 0.028 6 Schlafen: 4.4 ± 0.17 BL vs.	Weg mit einem trocken Mund zurecht zu kommen, zu finden.		Studie als ein RCT

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						jedes Ersatzmittel, p < 0.0001, 3.4 ± 0.17 Gel vs. 3.9 ± 0.16 Carmellose, p = 0.006 3.5 ± 0.17 Öl vs. 3.9 ± 0.16 Carmellose, p = 0.015 7 Geschmack: 2.8 ± 0.17, 2.9 ± 0.17, 2.8 ± 0.17, 2.8 ± 0.16, 2.8 ± 0.16 8 Viskosität: 5.0 ± 0.13 vs. 4.8 ± 0.14, 4.8 ± 0.14, 4.8 ± 0.14, 4.8 ± 0.14, p < 0.02 BL vs. jedes Ersatzmittel Favoriten: Gel, Muzin und Carmellose Favoriten von			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						über 27% der Patienten. Öl wurde als Favorit von 17.5% gewählt. >55% der Patienten wollte das Carmellose spray weiterverwenden, wohingegen nur 42% das Öl weiterverwenden wollten. **Ergebnisse – Favoriten:** Favoritenzusammensetzung: 34 (28.3%) Gel vs. 32 (26.7%) carmellose vs. 21 (17.5%) Öl vs. 33 (27.5%) Muzin Effekt (school mark):			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						3.5 ± 0.15 vs. 3.6 ± 0.14 vs. 4.0 ± 0.17 vs. 3.6 ± 0.15 Geschmack (school mark) 3.3 ± 0.14 vs. 3.1 ± 0.13 vs. 4.3 ± 0.15 vs. 3.2 ± 0.14 Weiterverwendung: 64 (53.3%) vs.66 (55.0%) vs. 50 (41.7%) vs. 62 (51.7%) **Unterschiede zw. Gel als bestes & carmellose spray als schlechtest getesteste Zusammensetzung ist nicht statistisch signifikant**			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Shahdad 2005, Eur J Cancer Care (Engl)	doppel-blinde, crossover, randomisierte Studie zweiarmig N=20 England	HNC Alter: 58 (11) Jahre, range 42–76 Jahre m/f Daten nicht vorhanden mittlere (SD) Dauer der RT lag bei 5.2 (2.1) Wochen, range 3–12 Wochen mittlere Dauer (SD) der Xerostomie von 16 (11) Monaten, range 2–48 Monaten	N=10 Verwendung von oralen Bioténe, oralen balance (OB) für 2 Wochen, gefolgt von 1 Woche wash-out Periode, gefolgt von 2 Wochen Verwendung von Bioxtra (BX)	N=10 Verwendung von BX für 2 Wochen gefolgt von 1 Woche wash-out Periode gefolgt von 2 Wochen Verwendung von OB	**Primäre Endpunkte:** VAS scores (trockener Mund Scores) erste Frage (Wie trocken ist dein/ ihr Mund?)	Trockener Mund scores VAS: Beide Behandlungen waren effektiv und resultieren in der Reduktion der VAS Scores von Tag 0–14. Gruppenvergleich Tag 0: VAS Wie trocken ist dein/ ihr Mund?) 64.9 (OB) vs. 57.6 (BX), mittlere Differenz (95% CI) 7.3 (-8.9, 23.6) Tag 14: VAS: 47.7* (OB) vs. 29.2** (BX), nach Behandlung: 18.6 (2.5, 34.6) Adjustiert für Baseline: 18.4 (1.4, 35.5)	Beide Behandlungen waren effektiv in der Linderung der Symptome der post-RT Xerostomie, obwohl BX die Überlegenheit in einigen Outcome verglichen mit OB erreichte.	Molar UK Ltd	3b/2- Sehr kleine Probandenzahl

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						BX erzielte signifikant bessere Verbesserungen verglichen zu OB für die Wahrnehmung von trockenem Mund und Verbesserungen in Sprache und es wurde auch besser beurteilt und angenehmer empfunden als die Verwendung von OB (P < 0.05)			
Warde, 2000, Supp Care in Cancer (Engl)	Phase II Studie England einarmig N=28 Kanada	HNC Mittleres Alter: 59 Jahre M (20) / f (8) RT war >50 Gy, konv.	N=28 Verwendung von Bioténe oral balance (OB) für 2 Monate		**Primäre Endpunkte:** VAS Score (6 verschieden Aspekte trockener Mund)	Ergebnisse zeigten Verbesserung der Score, eine große Anzahl von Patienten erlebten einige oder sehr viele	Während dieser Studie zeigte sich ein Vorteil für Biotene Oralbalance in der Behandlung dieser Patienten, weiterführende	Keine Angaben	4 / 3 Phase II Sehr kleine Probandenzahl Drop out (5 von 28)

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		Frakt., in letzten 4 Monaten vor Behandlung mehr als 75% von beiden Parotidspeicheldrüsen Vorgeschichte von sign. Xerostomie				Verbesserungen in verschiedenen Skalen, keine Statistik gezeigt, (zu kleiner Anteil an Patienten)	Untersuchungen sind von hoher Bedeutung auf diesem Gebiet		

Akupunktur

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Johnstone 2001 Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.	Monozenter Studie Einarmig N=22 (18) USA	Kopf-/ Halstumore (nasopharynx, oro-pharynx, supraglottic larynx) m/f Alter: keine Angaben RT-dosis ≥ 50 Gy Mittlere Latenzzeit der post-XRT war 35 Monate	N=18 Akupunktur		**Primäre Endpunkte:** Xerostomie Inventory (XI), 11-Punktesurvey, (max. score = 55), score von 14.5 ist normal **Sekundärer Endpunkt:** Nebenwirkungen	berichtete XI Werte: vor Akupunktur bewegte dich Zahl zwischen 32–51 (median=39.5) Linderung (definiert als Unterschied zwischen Vorbehandlung und Nach Behandlung scores) bewegt sich zwischen 0–22, mit einem Median von 10 2 Patienten zeigten eine bessere Speichelbildung subjektiv nach Akupunktur, objektive	Akupunktur, bei der aurikuläre und digitale Punkte verwendet wurden, steuerten temporäre Linderungen der Xerostomie für einige Patienten mit refraktären Symptomen nach XRT	Keine Angaben	4/3 Monozentrisch, Einarmig Noch 4 Pat. ausgeschlossen ! auch nur kleine Statistik gemacht

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						Ergebnisse verwendeten XI, der weitestgehend unterschiedlich war. 9 Patienten verzeichneten Verbesserungen von 10 Punkten oder mehr im XI Nebenwirkungen: wurden nicht durch Akupunktur verursacht			
Simcock 2013, Ann Oncol	Multicenter (7 UK Krebszentren), randomisierte cross-over Studie Zweiarmig N=145 (n=1 gestorben) England	Kopf-/ Halstumorem (109)/ f(35) Alter: 59.4 Jahre Durchschnittliches Alter: 58 Jahre range 41–	N=74 orale Pflege gefolgt durch Akupunktur (Gruppe 1) Orale Pflege-Akupunktur (O-A)	N=70 Akupunktur gefolgt von oraler Pflege (Gruppe 2) Akupunktur-Orale Pflege(A-O)	**Primärer Endpunkt:** Subjektive Verbesserung des trockenen Mundes, 'nicht komplett/ein wenig/ etwas/ sehr	Verbesserg. trockenen Mund Empfindens Akupunktur vs. orale Pflege zur Verbesserung des gesamten trockenen Mundempfindens (OR = 2.01, P = 0.031); moderate	8 Sitzungen von wöchentlichen Gruppenakupunkturen verglichen mit Gruppe orale Pflegeerziehung zeigte eine bessere Linderung der Symptome bei Patienten, die an chronischer	Brighton East Research Ethics Committee (09/H1107/81) Cancer Research UK (Award no:C54/A7374)	2b/2+ Offen, nicht blind

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		83 Jahre			viel besser) **Sekundäre Endpunkte:** Veränderungen in anderen Schlüssel Xerostomie Symptomen (klebriger Speichel, Trockene Lippen, Notwendigkeit Wasser aus verschiedenen Gründen aufzunehmen) und Veränderungen in Speichelproduktion	Evidenz (OR = 1.65, P = 0.065) Aku war besser geeignet zur Linderung von trockenen Lippen Andere Schlüssel-Xerostomie Syndrome: Ergeb. Sign. zugunsten v. Akupunktur: klebriger Speichel (OR=1.67, P=0.048), Notwendigkeit Wasser zu trinken, um Essen schlucken zu können (OR = 2.08, P = 0.011), Aufwachen, um Nachts zu trinken (OR = 1.71, P = 0.013) Speichel-produktion: nicht sign. verschieden	strahlentherapie-induzierten Xerostomie leiden		

Weitere Interventionen

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
Chambers 2007, Int J Radiat Oncol Biol Phys	Multizentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte, doppel-blinde Studie 2 Studien mit je 2 gleichen Armen Studie 003: N=284 (41 Zentren) Studie 004: N=286 (38 Zentren) N=570 (Gesamt) USA Juni 2001 bis März 2003	HNC Studie 003: Alter: Cevi: 59.5±11.3 PLA: 57.1±10.2 Cevi: m (102) / f (35) PLA: m (101) / f (43) Studie 004: Alter: Cevi: 57.9 ± 11.7 PLA: 58.0 ± 10.1 Cevi: m (103) / f (34) PLA: m (114) / f (31)	Studie 003 N=137 Cevimelin 30 mg 3x/d für 12 Wochen Studie 004: N=137 Identische Behandlung	Studie 003 N=144 Placebo für 12 Wochen Studie 004: N=145 Identische Behandlung	**Primäre Endpunkte:** Patienten finale Gesamtbewertung von oraler Mundtrockenheit **Sekundäre Endpunkte:** unstimulierter Speichel-fluss	Globale Evaluation der Verbesserung: (besser/viel besser): Studie 003: 65 (47.4) Cevi vs. 48 (33.3) PLA; P= 0.0162 Studie 004: 67 (48.9) vs. 69 (47.6), p= 0.9565 Studie 003: Unstimulierter Speichelfluss (mL/min): 0.136 ± 0.172 vs. 0.100 ± 0.121 (nicht sign. zwischen Armen zur Baseline Veränderungen beim Screening	Cevimelin war gut verträglich bei Patienten mit Xerostomie nach RT für HNC und bei oraler Gabe von 30–45mg von Cevimelin 3x/d stieg die unstimulierte Speichelflussrate an. Es gab ebenfalls signifikante Verbesserungen bei Patienten mit Gesamtevaluation von Xerostomie.	Daiichi Pharmaceu-tical Corporation	1b/1++

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
		Streuung in demogr. Daten gleich in allen Armen alle Patienten erhielten mehr als 4000 cGy von äußere RT				(mL/min) Sign. Vorteil für Cevimelin 0.044 ± 0.099 vs. Placebo -0.001 ± 0.167, p= 0.0093 Xerostomie Fragebogen: (für Studie 003 und 004), Veränderungen von Kontrolle 1 bis 12 Wochen: Möglichkeit zu sprechen: ohne Flüssigkeit zu trinken: 11.8 ± 23.2 vs. 6.7 ± 23.0, p= 0.0526 (ein Trend, der bessere Ergebnisse mit Cevimelin zeigt) Möglichkeit Essen zu kauen			

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						und zu schlucken: nicht sign. unterschiedlich mit 12.8 ± 21.9 vs. 8.9 ± 22.2 Studie 004: unstimulierter Speichelfluss (mL/min): Veränderungen beim Überprüfen (mL/min) Cevimelin 0.052 ± 0.161 vs. PLA 0.014 ± 0.101, p= 0.0215; sign. unterschiedlich			
Criswell 2001, Laryngoscope	Monozentrisch, randomisiert-kontrollierte, crossover Pilot-Studie zweiarmig N= 12 (8) Island	HNC Alter: 74 Jahre m/f mind. 5000 cGY äußere Strahlentherapie	N=4 Hyperthermische übersättigte Luftbefeuchtung (Vapotherm) durch nasale	N=4 Standard am Krankenbett Luftbefeuchtung 2 Wochen	**Primäre Endpunkt:** VAS (0-10) Lippen, Zunge, Speichel und Schleimhau	VAS Score : Lippen Score: 1.67 anfangs auf 1.67 nach Kontrolle und 1.67 nach Vapotherm Zungen Score:	Vapotherm MT-3000 Gerät zeigte, dass nur minimale oder keine zusätzliche Linderung von strahleninduzierter Xerostomie	Walter Reed Department of clinical investigations	2b / 1- Extreme kleine Probandenanzahl Nicht verblindet

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
	Oktober 1998 bis Januar 1999		Kanüle 2 Wochen, danach 1w washout Periode, danach Crossover 2 Wochen	dann 1 Woche washout Periode dann cross-over 2 Wochen	t score, Objektive Xerostomie mit Fragebogen , VAS Symptome **Sekundäre Endpunkte:** Walizer Mundtrock enheitsfrag e-bogen, VAS Trockenheit , Sprechen & Schlucken	1.67, 1.5 und 1.83 Speichel Score: 1.67, 1.5 und 1.5 Schleimhaut: 1.5 to 1.67 Kontrolle und 1.5 Vapotherm (P=0.37) Physikalischer Untersuchungssc ore: nicht signifikant unterschiedlich zwischen Kontrolle und Vapotherm (p=0.78, 0.78, 0.72, 0.37) Fragebogen und VAS: nicht signifikant verschieden zwischen 2 Gruppen;	erzielen konnte über Standard Krankenbett Humifizierung. Weiterführende Untersuchungen sollten mit neueren Modellen des Gerätes und mit Rücksicht auf Störungen der mukosalen Clearance durchgeführt werden		(offen)

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
						durchschnittlicher morgens und abends Score nicht signifikant unterschiedlich.			
Gerlach 2008, International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery	prospektive Studie einarmig N=21 Niederlande 2001 bis 2003	HNC Alter: 64 Jahre (51–80 Jahre) Strahlendosis 50–70 Gy in 2-Gy Fraktionen mit 5.5–7 Wochen in konv. gegeben o. beschleunigtem Fraktionierungsschema, Alle Pat. erhielten HBOT	N=21 Gruppe A hyperbaric oxygen Therapie (HBOT) 1x/Tag für 5Tage/ Woche, 4–6 Wochen vor Operation (20–30 Sessions) und 2 Wochen nach OP (10 Sessions) preHBOT 12 Patienten vollendeten die 2-Jahre	Gruppe B HBOT Therapie 1 Jahr und länger PostHBOT	**Primäre Endpunkte:** Xerostomie-bezogene Fragen wurden durch European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-H&N35 survey ausgewählt **Sekundäre**	Xerostomie Fragen : keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen mittleren Werten nach post-HBOT1 und post-HBOT2 QOL: nach post-HBOT2, 84% der Patienten berichteten positiven Einfluss von HBOT auf ihren trockenen Mund und bezogen QOL Probleme; 17% berichten keine	Ergebnisse dieser Studie verweisen darauf, dass es einen positiven Einfluss des HBOT auf Xerostomie und QoL bei HNC Patienten gibt, die mit Rt behandelt wurden. Dies stellt nur einen Trend dar, daher sind weitere Forschungen auf diesem Gebiet notwendig.	Keine Angaben	4 / 3 Sehr kleine Probandenzahl RT – auch hyperfraktionär - dabei Endpunkt nicht klar definiert Problem multiple Tests an kleinem Kollektiv

Referenz (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp Mono- vs. Multizentrisch, Verblindung, Randomisierung, Arme, Fallzahl n, Land, Zeitraum	Patienten-merkmale Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), CTX	Intervention	Kontrolle	Zielgröße	Ergebnis an Endpunkten	Zusammenfassung	Finanzierung	Evidenzstufe (CEBM levels/ SIGN) Bei Abwertung: Angabe von Gründen
			follow-up Periode (57%)		**Endpunkte:** QoL	Verbesserungen und 33% eine schwache, 17% eine moderate, und 17% eine starke Verbesserung Ergebnisse unterscheiden sich geringfügig für Patienten mit früher vs. später Einsatz von HBOT Signifikante Verbesserung: für Schluck-probleme (p=0,03),trockenes Mundgefühl (p=0,049), Geschmack (p=0,027) Speichelmenge (p=0,002)			

Anlage 4 Evidenzbewertung nach Oxford

Tabelle 11: Schema der Evidenzklassifikation nach Oxford

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	Systematic Review (with homogeneity) of RCTs	Systematic Review (with homogeneity) of inception cohort studies; CDR validated in different populations	Systematic Review (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centres	Systematic Review (with homogeneity) of prospective cohort studies	Systematic Review (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval”¡)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR” validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR” tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts” “	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses
2a	Systematic Review (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	Systematic Review (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	Systematic Review (with homogeneity) of 2b and better studies	Systematic Review (with homogeneity) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., < 80 % follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR” after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	“Outcomes” Research; Ecological studies	“Outcomes” Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	Systematic Review (with homogeneity) of case-control		Systematic Review (with homogeneity) of 3b and better	Systematic Review (with homogeneity) of 3b and	Systematic Review (with homogeneity) of 3b and better

	studies		studies	better studies	studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or “first principles”

Anlage 5 Evidenzbewertung nach SIGN

Tabelle 12: Schema der Evidenzklassifikation nach SIGN

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeiten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, “Chance”) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursachlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, “Chance”) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursachlich ist
2-	Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen(Confounding, Bias, “Chance”) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursachlich
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

Anlage 6 Ausschlusskriterien nach systematischer Literatursuche

Tabelle 13 Ausschlusskriterien nach 2. Sichtung der gesuchten Literatur

Ausschlusskriterium	Anzahl der Studien
Studiendesign	
Experimentelle Studien	49
Fallbericht	59
Übersichtsarbeiten/ Hintergrundarbeit	20
Kein RCT	64
Textverfügbarkeit	
nur Abstract verfügbar	25
Nicht priorisierte Endpunkte	
Studien, die nicht radiogene Xerostomie beinhalten	63
Studiendurchführung	
Fehlende Informationen	25

Lebenslauf

ANGABEN ZUR PERSON

Name:	Josephine Werner
Geburtsdatum und –ort:	23. Dezember 1989 in Rochlitz
Nationalität:	deutsch
Familienstand:	ledig

BERUFLISCHER WERDEGANG

ab 09/2016	Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Projekt SASA (Schlaganfallallianz Sachsen-Anhalt)
04/2014 – 05/2016	Wissenschaftliche Mitarbeiterin/ Projektassistentin Mitarbeit bei der Erstellung der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ (Koordination Prof. K. Jordan) Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Innere Medizin IV, Hämatologie und Onkologie; Prof. C. Müller-Tidow

SCHULBILDUNG UND -ABSCHLUSS

10/2011 – 03/2014	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Master Ernährungswissenschaften 120 Abschluss: Master of Science (2,0) Abschlussarbeit: „Einfluss von Folsäureüberschuss auf den Methylierungsstatus von Tumorsuppressorgenen in immortalisierten Humandickdarmepithelzellen.“ (1,7)
10/2008 – 09/2011	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Bachelor Ernährungswissenschaften 180 Abschluss: Bachelor of Science (2,9) Abschlussarbeit: „Einfluss und Charakterisierung neuartiger Portionierungsformen für Milchprodukte“ (2,0)
08/2002 – 07/2008	Domgymnasium Naumburg Abitur (1,8)

SPRACHKENNTNISSE

Deutsch - Muttersprache
Englisch – konversationsfähig in Wort und Schrift
Spanisch – Grundkenntnisse
Latein – Grundkenntnisse

PRAKTIKA

04/2013 – 03/2014	Bundesinstitut für Risikobewertung Berlin Abteilung Lebensmittelsicherheit Fachgruppe Ernährungsrisiken, Allergien und neuartige Lebensmittel Tätigkeitsfeld: Labor und Forschung (Zellkultur, PCR, RNA- und DNA-Isolierung)
12/2012 – 12/2013	Sächsische Winzergenossenschaft Meißen eG, Qualitätsmanagement Tätigkeiten: • Erstellung des elektronischen Managementhandbuches • Überarbeitung und Ergänzung des HACCP-Konzeptes • Koordination, Erarbeitung sowie Aktualisierung und Weiterentwicklung aller QM-Dokumente mit Hilfe des IFS 6 • Erarbeitung der Risikoanalyse
08/2012 – 10/2012	Winzervereinigung Freyburg-Unstrut eG, Qualitätsmanagement Tätigkeiten: • Mitarbeit bei der Weinernte • Mitarbeit bei der Bonitur der Weinberge • Bestimmung des SO_2-Gehaltes der Weine
02/2011 – 04/2011	Max Rubner-Institut Kiel Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel Abteilung: Sicherheit und Qualität bei Milch und Fisch Tätigkeiten: • Mitarbeit an TEAC-Assays • Arbeit mit photometrischen Analyseverfahren • Analyse mithilfe von Excel-Vorlagen • Erlernen von hochleistungsflüssigchromatographischen Analyseverfahren • Sensorikschulung im Bereich Milchprodukte

NEBENTÄTIGKEITEN

10/2014 – 08/2015	Welldoo GmbH, Berlin Mitarbeit im Healthcare Bereich Tätigkeiten: • Recherche zu ernährungswissenschaftlichen Themen • Erstellung, Bearbeitung und Korrektur der Food Database • Erstellung von themenspezifischen PowerPoint Präsentationen

ORGANISATIONEN

Seit 05/2013	Mitglied bei der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE)
Seit 05/2016	Mitglied beim Verband der deutschen Ökotrophologen (VDOE)

WEITERE QUALIFIKATIONEN

03/2014	Fortbildung „Systematische Übersichtsarbeiten in der Medizin“, Deutsches Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin, Freiburg
02/2016	Weiterbildung Ernährungstherapie onkologischer Patienten, Hamburg

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Halle (Saale), den 01.09.2016 Josephine Werner

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass ich bisher keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation unternommen habe. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle (Saale), den 01.09.2016 Josephine Werner

Danksagung

Zum Schluss dieser Arbeit möchte ich noch meinen besonderen Dank an alle nachstehenden Personen richten, die mich während der Anfertigung der Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Mein Dank gilt zunächst Frau Prof. Dr. med. Karin Jordan, meiner Doktormutter, die es mir ermöglichte diese Dissertationsschrift mit dem sehr spannenden Thema in der Onkologie anzufertigen und durch die Mitarbeit als Projektassistentin die Bedeutung der Leitlinienarbeit näher zu bringen.

Ich bedanke mich bei Frau PD Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt für die hilfsbereite wissenschaftlich Betreuung und methodische Beratung.

Ein außerordentlicher Dank gilt Frau Dr. med. Franziska Jahn, die mit ihrer ruhigen und ausdauernden Art und ihrem liebevollen Verständnis zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Die mehrfache Durchsicht meiner Dissertation, ihre überaus hilfreiche Unterstützung, die vielfältigen Ideengebungen, sowie ihren bereichernden Kommentare halfen mir mich kritisch mit meinem Thema auseinander zu setzen. In der gemeinsamen Projektarbeit habe ich durch sie viele interessante Erfahrungen und Bereicherungen im privaten als auch im kollegialen Umfeld erfahren. Daher gebührt ihr hier mein voller und besonders herauszustellender Dank.

Ferner bedanke ich mich bei Frau Dr. med. Dorothea Riesenbeck, die mich fachlich im Bereich der Strahlentherapie hilfsbereit und mit großer Ausdauer sehr gut unterstützt hat.

Des Weiteren möchte ich mich auch bei meinen Mitdoktoranden des S3-Leitlinienprojektes bedanken, die mit zahlreichen Tipps die Fertigstellung der Arbeit erleichterten und unsere gemeinsamen Doktorandentreffen unvergesslich machen.

Meinem Lebenspartner Marcus Reiche danke ich von ganzem Herzen für seine unermüdliche Unterstützung, seine Liebe und die vielen Stunden der Motivation.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, vor allem meinen Eltern Carsta und Jürgen, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und denen ich diese Arbeit widme.