



Rapid Review

Orale Kryotherapie zur Vorbeugung einer Mukositis bei Patient*innen mit Tumorbehandlungen

erstellt von Mag.^a Ana Toromanova, Martin Fangmeyer, MScN, BScN, Irma Klerings, Dipl. Kult.

https://ebninfo.at/Orale_Kryotherapie_Vorbeugung_Mukositis_bei_Patientinnen_mit_Tumorbehandlungen

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:

Toromanova A., Fangmeyer M., Klerings I., Orale Kryotherapie zur Vorbeugung einer Mukositis bei Patient*innen mit Tumorbehandlungen: Rapid Review. Evidenzbasiertes Informationszentrum für Pflegende; März 2022. DOI: 10.48341/7a9m-fc95

Verfügbar unter: https://ebninfo.at/Orale_Kryotherapie_Vorbeugung_Mukositis_bei_Patientinnen_mit_Tumorbehandlungen

Anfrage

Gibt es Evidenz dafür, dass sich durch eine orale Kryotherapie bei Patient*innen mit einer zytotoxischen und/oder radiologischen Tumorbehandlung das Auftreten einer oralen Mukositis wirksamer verhindern lässt als durch die Anwendung anderer prophylaktischer Maßnahmen?

Ergebnisse

Studien

Im Rahmen unserer umfassenden systematischen Literaturrecherche erfassten wir zwölf randomisierte kontrollierte Studien (RCT) zu der Frage, ob eine orale Kryotherapie das Auftreten von Mukositiden reduziert (1-12). Die Studien schlossen insgesamt 1 102 Patient*innen mit Tumorerkrankungen ein, die eine zytotoxische Behandlung oder eine Strahlentherapie erhielten. Die tägliche Anwendung der Kryotherapie lag zwischen 30 Minuten und sieben Stunden. Als Kontrollinterventionen kamen Standardmundpflege, 0,9 % Natriumchlorid, 0,1% Chlorhexidin oder keine Prophylaxe zur Anwendung.

Resultate

- **Patient*innen mit soliden Tumorerkrankungen und Behandlung mit 5-Fluorouracil (5-FU):** Die Meta-Analyse von fünf RCTs (4-8) zeigte, dass das Risiko für Mukositiden unter oraler Kryotherapie geringer war als in der Kontrollgruppe mit Standardmundpflege oder ohne Prophylaxe (44 Prozent [100 von 227] vs. 73 Prozent [158 von 217]; RR [Relatives Risiko]: 0,61; 95% KI [Konfidenzintervall]: 0,52–0,72). Unser Vertrauen in das Ergebnis ist moderat. ●●○ **moderat**
- **Patient*innen mit hämatologischen Tumorerkrankungen und hoch dosierter Melphalan-Behandlung vor einer Stammzelltransplantation:** Eine Meta-Analyse von fünf RCTs (1) (9-12) zeigte, dass schwere Mukositiden in der Kryotherapie-Gruppe statistisch signifikant seltener auftraten als in der Kontrollgruppe mit Standardmundpflege oder ohne Prophylaxe (16 Prozent [22 von 139] vs. 43 Prozent [56 von 131]; RR: 0,59; 95% KI: 0,35–1,01). Unser Vertrauen in das Ergebnis ist moderat. ●●○ **moderat**
- **Patient*innen mit hämatologischen Tumorerkrankungen und Behandlung mit Methotrexat oder 5-FU plus Leucovorin:** Jeweils eine Studie untersuchte die Auswirkungen der oralen Kryotherapie bei 122 bzw. 133 Patient*innen mit hämatologischen Erkrankungen, die mit Methotrexat (3) bzw. 5-FU plus Leucovorin (8) behandelt wurden. In den Studien traten Mukositiden in beiden Gruppen ähnlich häufig auf, ohne statistisch signifikante Unterschiede (Tabelle 4 und Tabelle 6). Die Anzahl der Mukositiden in beiden Gruppen war zu gering, um eine verlässliche Aussage über den Nutzen der oralen Kryotherapie treffen zu können. Unser Vertrauen in das Ergebnis ist unzureichend. ○○○ **unzureichend**
- **Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren und Strahlentherapie:** Eine Studie mit 40 Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren (2), die eine Strahlentherapie erhielten, untersuchte, ob das Lutschen von Eiswürfeln dazu führt, dass weniger schwer ausgeprägte Mukositiden auftreten,

und fand keinen Unterschied im Vergleich zur Anwendung einer Kryotherapie und keiner Intervention (Tabelle 5). Auch hier stammt die Evidenz aus einer einzelnen Studie mit wenigen Patient*innen. Daher ist keine verlässliche Aussage über den Nutzen einer oralen Kryotherapie möglich. Das Vertrauen in das Ergebnis ist unzureichend. ○○○ **unzureichend**

Abbildung 1: Ergebnisse im Überblick für Patient*innen mit soliden Tumorerkrankungen und Behandlung mit 5-Fluorouracil

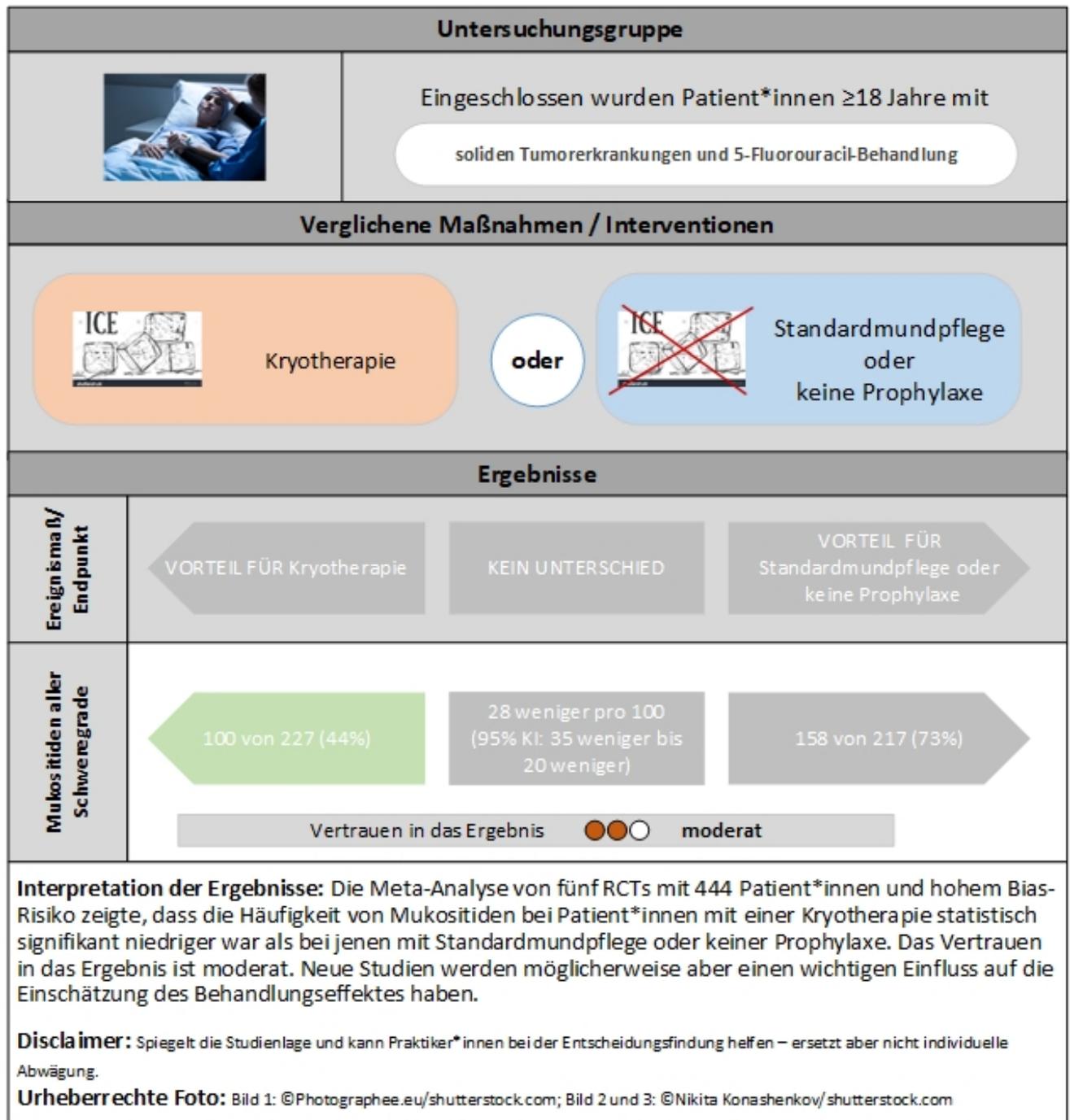
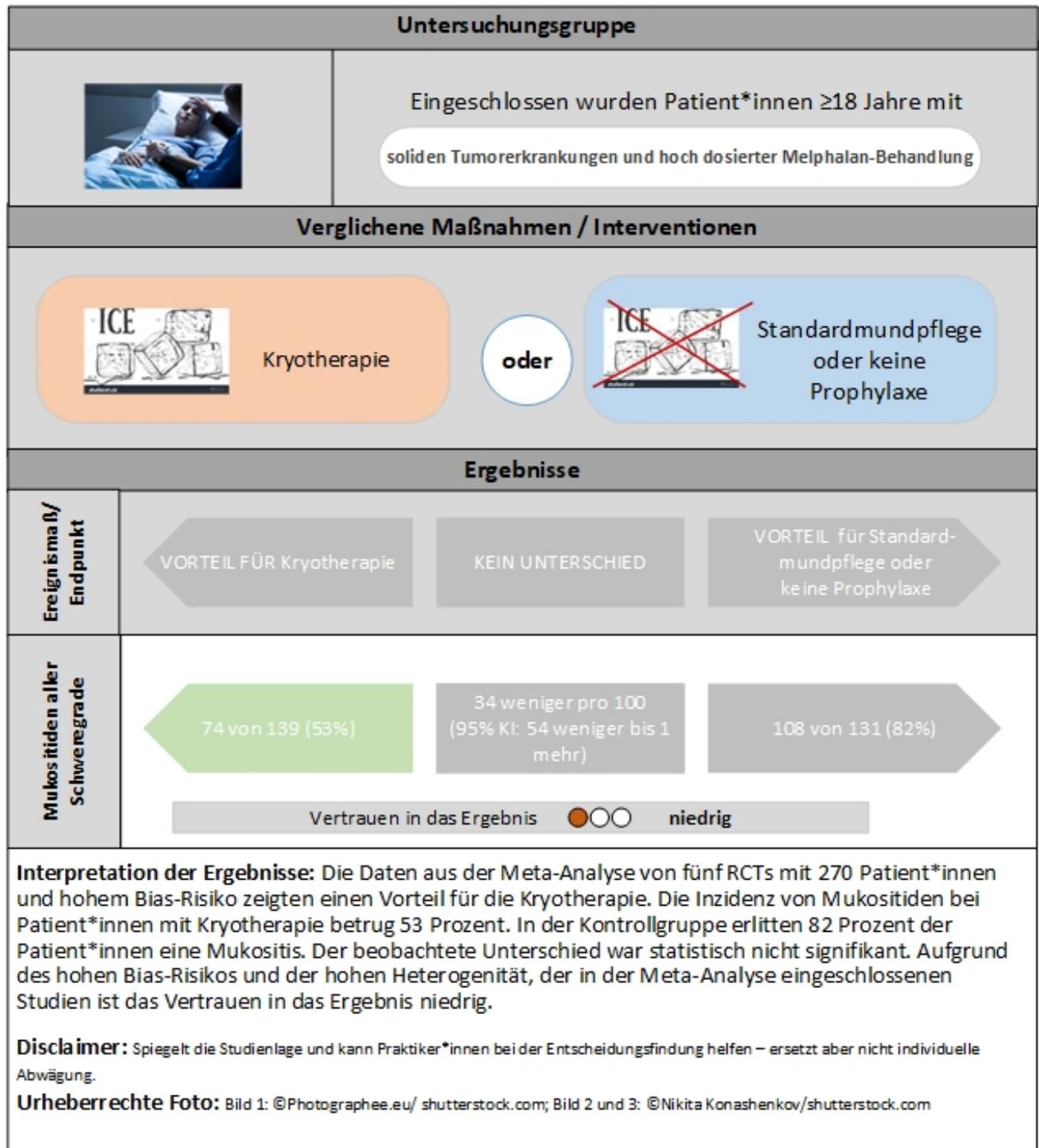


Abbildung 2: Ergebnisse im Überblick für Patient*innen mit soliden Tumorerkrankungen und hoch dosierter Melphalan-Behandlung



Einleitung

Mukositis ist eine Entzündung der Schleimhaut, die häufig bei Patient*innen mit Tumorerkrankungen als Nebenwirkung der zytostatischen oder strahlentherapeutischen Behandlung auftritt (13). Sie kann die Schleimhäute der Betroffenen im gesamten Gastrointestinaltrakt vom Mund (Somatitis) bis zum After betreffen und äußert sich, je nach Ausprägung, durch unterschiedliche Symptome wie beispielsweise Rötungen, Schmerzen, Blutungen und Ulzerationen (14). Die Mukositis kann nicht nur die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinträchtigen, sondern auch zu Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme oder sogar zu einer Therapieunterbrechung führen. Das Auftreten einer Mukositis hängt von der Tumorbehandlung (Art, Stärke und Dauer) sowie individuellen Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, genetische Faktoren, mangelnde Mundhygiene) ab und variiert daher erheblich. So entwickeln zwischen 30 und 40 Prozent der Patient*innen, die mit einer standarddosierten Chemotherapie behandelt werden, eine Mukositis. Dieser Prozentsatz steigt bei Personen, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) unterziehen, auf bis zu 82 und bei Patient*innen mit Kopf- und Halstumoren, die mit einer Radio- und Chemotherapie behandelt werden, auf fast 90 Prozent (15). Zur Mukositis-Prophylaxe werden neben Basismundpflegemaßnahmen auch spezielle Interventionen wie beispielsweise die orale Kryotherapie, eine Laser- und Lichttherapie sowie Wachstumsfaktoren und Zytokine vorgenommen (13).

In diesem Rapid Review wird untersucht, ob sich bei Patient*innen mit onkologischen Erkrankungen, die eine zytostatische und/oder strahlentherapeutische Tumorbehandlung erhalten, das Auftreten einer Mukositis durch die orale Kryotherapie wirksamer verhindern lässt als durch Standardmundpflegemaßnahmen, andere prophylaktische Maßnahmen oder keine Prophylaxe. In diesem Rapid Review wird die Entzündung der Mundschleimhaut (Stomatitis) terminologisch der Mukositis gleichgesetzt und im Folgenden ausschließlich die Bezeichnung Mukositis verwendet.

Methoden

Um relevante Publikationen zu finden, führte eine Informationsspezialistin eine systematische Literaturrecherche in nachstehenden Datenbanken durch:

- CINAHL EBSCO (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature)
- Ovid MEDLINE®
- JBI EBP Database (Joanna Briggs Institute Evidence-based Practice)
- Cochrane Library

Als Suchbegriffe wurden – sofern möglich – sowohl Schlagwörter (z. B. Medical Subject Headings) als auch Freitext-Begriffe verwendet. Zusätzlich wurde eine Pubmed-Similar-Articles-Suche durchgeführt. Als Ausgangsreferenzen dienten Publikationen, deren Abstracts in der Vorabsuche als potenziell relevant identifiziert worden waren. Zudem erfolgte auch die Sichtung der Referenzlisten der relevanten Publikationen. Der vorliegende Rapid Review berücksichtigt alle Studien zur gegenständlichen Frage, die durch die Literatursuche bis zum 25. November 2021 zu identifizieren waren. Die Ergebnisse der Recherche sind in **Abbildung 3** grafisch dargestellt. Das detaillierte methodische Vorgehen ist im Methodenhandbuch auf unserer Website unter https://ebninfo.at/wp-content/uploads/IZP_Methoden_Manual.pdf beschrieben.

Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Population	erwachsene Patient*innen (≥18 Jahre) mit onkologischen Erkrankungen, die eine zytostatische und/oder strahlentherapeutische Behandlung erhalten	<ul style="list-style-type: none"> • Kinder und Jugendliche (<18 Jahre; außer <20 Prozent der Studienpopulation waren Kinder und Jugendliche) • Patient*innen mit onkologischen Erkrankungen, die andere Tumorbehandlungen erhalten • andere Patient*innen mit erhöhtem Mukositis-Risiko
Intervention	orale Kryotherapie (Eiswürfel, Eischips, Eiswasser oder Eislutscher)	<ul style="list-style-type: none"> • professionelle Zahnpflege • orale Kryotherapie mit Zusätzen (z. B. Salbei, Kamille) oder intra-oral cooling device • Wachstumsfaktoren und Zytokine • Laser- und Lichttherapie • antimikrobielle Mittel, Beschichtungsmittel, Anästhetika und Analgetika (z. B. Morphin, Sucralfat, Miconazol, Polyvidon) • entzündungshemmende Mittel
Kontrollintervention	<ul style="list-style-type: none"> • keine Prophylaxe • Basismundpflege (z. B. Standardmundpflege, Mundpflegeprotokolle, Patient*innenanleitung, Mundspülungen mit Natriumchlorid oder Natron) • natürliche und sonstige Wirkstoffe (z. B. Vitamine, Nahrungsergänzungsmittel, Kalziumphosphatspülung) • antimikrobielle Mittel (z. B. Mundspülungen mit Chlorhexidin) 	<ul style="list-style-type: none"> • professionelle Zahnpflege • orale Kryotherapie von unterschiedlicher Dauer • Schleimhautbeschichtungsmittel, Anästhetika und Analgetika • entzündungshemmende Mittel (z. B. Benzylamin, Celecoxib, Rebamipid) • intra-oral cooling device
Endpunkt	<ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit und Ausprägung von Mukositis • Schmerz • Lebensqualität 	andere Endpunkte
Setting	<ul style="list-style-type: none"> • Krankenhaus, stationär • Krankenhaus, ambulant 	Settings außerhalb des Krankenhauses
Studiendesign	systematische Übersichtsarbeiten, randomisierte kontrollierte Studien	nicht randomisierte kontrollierte Studien, Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Fallserien, Querschnittstudien, qualitative Studien
Publikationszeitraum	keine Einschränkungen	-
Sprache	Deutsch, Englisch	andere Sprachen

Resultate

Studien

Im Rahmen unserer umfassenden systematischen Literaturrecherche fanden wir insgesamt 201 Publikationen. Davon wurden nach Entfernung der Duplikate sowie nach Durchsicht der Titel und Zusammenfassungen zwei systematische Übersichtsarbeiten (SR) aus den Jahren 2016 (16) und 2021 (17) als relevant identifiziert. Für diesen Rapid Review fassten wir die Ergebnisse der methodisch besser durchgeführten Übersichtsarbeit zusammen (16). Riley und Kolleg*innen schlossen 14 RCTs mit 1 316 Patient*innen ein. Davon untersuchten zwölf RCTs die Wirksamkeit der oralen Kryotherapie im Vergleich zu keiner Prophylaxe, Standardmundpflege oder der Anwendung von Chlorhexidin bei insgesamt 1 102 Patient*innen mit Tumorerkrankungen (1-12). Die übrigen zwei Publikationen, die der SR umfasste, entsprachen nicht unseren Einschlusskriterien. Der SR wies insgesamt ein niedriges Bias-Risiko auf, obwohl die Heterogenität der Einzelstudien in den meisten Meta-Analysen sehr hoch war. Das Alter der Patient*innen in den eingeschlossenen Studien lag zwischen 19 und 85 Jahren (Median: 36–63 Jahre), in einer Studie (3) war eine geringe Anzahl von Kindern unter 18 Jahren eingeschlossen (8 Prozent der Studienpopulation). Der Anteil der Frauen in den Studien betrug fünf bis 60 Prozent. In jeweils einer Studie erhielten die Teilnehmer*innen eine Strahlentherapie (2) oder Methotrexat (nach einer Stammzelltransplantation) (3), in fünf Studien (4-8) eine zytotoxische Behandlung mit 5-Fluorouracil (5-FU), in den übrigen fünf hoch dosiert Melphalan (vor einer Stammzelltransplantation) (1, 9-12). In den meisten Studien bekamen die Teilnehmer*innen die Kryotherapie in Form von Eischips, in zwei Studien erhielten sie Eiswürfel (1, 2). In den Untersuchungen von Gori et al. (3) und Svanberg et al. (11) standen Eischips und -lutscher bzw. Eiswasser zur Auswahl. Die Dauer der Kryotherapie variierte innerhalb der Studien und war vom jeweiligen Chemotherapie-Schema abhängig (1–14 Tage). Vier Studien machten diesbezüglich keine Angaben (1, 4, 11, 12). Die kürzeste tägliche Anwendung betrug 30 Minuten (4, 6, 7, 10), die längste sieben Stunden (9). In den Studien von Sorensen et al. (8), Heydari et al. (5) und Gori et al. (3) waren es jeweils 45, 20 bis 45 und ≥ 60 Minuten. Patient*innen in den Kontrollgruppen erhielten eine Standardmundpflege, 0,9% Natriumchlorid, 0,1% Chlorhexidin oder keine Prophylaxe (Tabelle 9).

Zur Bewertung der oralen Mukositiden wurden die Einzel-Item-Skalen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (1-3, 5-7, 10, 12) und/oder des Nationalen Krebs Institutes (NCI) (7-9) herangezogen. Beide Skalen teilen die orale Mukositis in vier Schweregrade ein (1=asymptomatisch oder milde Symptome bzw. Wunden und Rötungen bis 4=blutende Ulzerationen, sehr starke Schmerzen, perorale Ernährung nicht möglich bzw. lebensbedrohliche Folgen) (18). In zwei Studien (Cascinu 1994, Svanberg 2007) (4, 11) wurden Messinstrumente angewendet, die nach Riley et al. (16) der Skala der WHO sehr ähnlich waren. In drei Studien dienten die Schmerzen der Patient*innen als zusätzlicher Indikator für die Wirksamkeit der Kryotherapie. Zwei davon (9, 11) verwendeten eine visuelle Analogskala (VAS) zur Schmerzbeurteilung, in einer gab es diesbezüglich keine Angaben (12). Die Messung der Endpunkte erfolgte bis zu 30 Tage nach der Behandlung. Die Studien wurden in Kanada,

China, Dänemark, Iran, Italien, Schweden, Türkei und den USA durchgeführt. Alle in den SR eingeschlossenen Studien wiesen ein hohes Bias-Risiko auf. Als Hauptgrund dafür nannten die Autor*innen die fehlende Verblindung, die aufgrund der Subjektivität der Endpunktbeurteilung die Ergebnisse maßgeblich verzerren könnte.

Ergebnisse

1. Orale Kryotherapie versus Standardmundpflege oder keine Prophylaxe

1.1 Patient*innen mit soliden Tumorerkrankungen und 5-FU-Behandlung

Fünf Studien (4-8) mit insgesamt 444 Patient*innen untersuchten die Wirksamkeit einer oralen Kryotherapie bei Patient*innen, die 5-FU erhielten, im Vergleich zu Standardmundpflege (6), Mundspülung mit NaCl-Lösung (8) oder keiner Prophylaxe (4, 5, 7)

Mukositiden aller Schweregrade: Die Meta-Analyse der fünf Studien wies darauf hin, dass die Entstehung einer Mukositis durch die Gabe oraler Kryotherapie verhindert werden könne. Das Risiko, eine Mukositis zu erleiden, war in der Gruppe, welche die orale Kryotherapie erhielt, statistisch signifikant geringer als in der Kontrollgruppe ohne Prophylaxe oder mit Standardmundpflege (RR [Relatives Risiko]: 0,61; 95% KI [Konfidenzintervall]: 0,52–0,72). 44 Prozent (100 von 227) der Personen, die eine orale Kryotherapie erhielten, hatten nach sieben bis 30 Tagen eine Mukositis. In der Kontrollgruppe waren es 73 Prozent (158 von 217). Das Risiko, eine Mukositis zu entwickeln, war in der Kryotherapiegruppe demnach um 39 Prozent niedriger als in der Kontrollgruppe ohne Kryotherapie.

Mittelschwere bis schwere Mukositiden: Die Meta-Analyse der fünf Studien zeigte, dass das Kühlen der Mundschleimhäute der Patient*innen die Häufigkeit einer mittelschweren bis schweren Mukositis im Vergleich zur Standardmundpflege oder keiner Prophylaxe reduziert. Nach sieben bis 30 Tagen litten 26 Prozent der Patient*innen (60 von 227) in der Kryotherapie-Gruppe an einer Mukositis. In der Kontrollgruppe waren es 53 Prozent (115 von 217). Das Risiko einer schweren Schleimhaut-Entzündung war in der Interventionsgruppe um 48 Prozent niedriger als in der Kontrollgruppe (RR: 0,52; 95% KI: 0,41–0,65).

Schwere Mukositiden: Der Einsatz oraler Kryotherapie reduziert das Auftreten einer schweren Mukositis statistisch signifikant, wie eine weitere Meta-Analyse von fünf Studien ergab. Nach sieben bis 30 Tagen wurde bei 12 Prozent (27 von 227) der Patient*innen, die eine Kryotherapie erhielten, eine schwere Mukositis festgestellt. In der Kontrollgruppe mit Standardmundpflege oder keiner Prophylaxe trat eine Mukositis bei 30 Prozent der Patient*innen (65 von 217) auf. Die Wahrscheinlichkeit, an einer solchen zu erkranken, war bei Patient*innen, die ihre Mundschleimhäute kühlten, um 60 Prozent geringer als bei jenen, die das nicht taten (RR: 0,40; 95% KI: 0,27–0,61).

Schmerzdauer: Ein RCT mit 80 Patient*innen ermittelte die durchschnittliche Reduktion der Schmerzdauer im Mundbereich (Heydari 2012). Für die Datenerhebung wendeten die Autor*innen

eine Skala mit Ausprägungen von 1 (nie) bis 5 (sieben Tage in der Woche) an. Laut der Studie reduzierte die Anwendung von Kryotherapie die subjektiv wahrgenommene Schmerzdauer im Vergleich zu keiner Prophylaxe statistisch signifikant (orale Kryotherapie: 1,71 vs. keine Prophylaxe: 3,64; MD [Mittelwertdifferenz]: -1,93; 95% KI: -2,37–1,49).

Lebensqualität: Keine der Studien untersuchte diesen Endpunkt.

1.2 Patient*innen mit hämatologischen Tumorerkrankungen und hoch dosierter Melphalan-Behandlung

Fünf Studien (1, 9-12) evaluierten den Nutzen einer oralen Kryotherapie bei insgesamt 270 Patient*innen, die vor einer Stammzelltransplantation mit hoch dosiertem Melphalan behandelt wurden. Die Kontrollintervention bestand in zwei Studien (1, 9) aus einer 0,9%-NaCl-Spülung. In den übrigen drei erhielten alle Teilnehmer*innen entweder 0,9% NaCl oder eine Standardmundpflege (10-12). Diese Vergleiche wurden daher als orale Kryotherapie versus keine Prophylaxe (keine zusätzliche Behandlung) klassifiziert.

Mukosiden aller Schweregrade: Die Meta-Analyse der fünf Studien ergab, dass sich durch die Anwendung einer oralen Kryotherapie die Entstehung einer Mukositis verhindern ließ (RR: 0,59; 95% KI: 0,35–1,01). In der Gruppe mit Kryotherapie entwickelten 53 Prozent der Patient*innen (74 von 139) nach bis zu 30 Tagen eine Mukositis, während es in der Gruppe mit Standardmundpflege oder keiner Prophylaxe 82 Prozent waren (108 von 131). Da das Konfidenzintervall den Wert „eins“ einschließt, ist das Ergebnis als statistisch nicht signifikant einzuschätzen. Dennoch lässt sich die Überlegenheit der Kryotherapie gegenüber der Standardmundpflege bzw. keiner Prophylaxe deutlich erkennen (ARR [Absolute Risikoreduktion]: 34 weniger pro 100; 95% KI: 54 weniger bis 1 mehr)¹.

Mittelschwere bis schwere Mukosiden: Die Meta-Analyse der fünf Studien ergab, dass das Kühlen der Mundschleimhäute die Häufigkeit einer mittelschweren bis schweren Mukositis im Vergleich zur Standardmundpflege oder keiner Prophylaxe reduzierte. Nach bis zu 30 Tagen litten 39 Prozent der Patient*innen (54 von 139) in der Kryotherapie-Gruppe an einer Mukositis, in der Kontrollgruppe waren es 68 Prozent (89 von 131). Das Risiko einer Mukositis war in der Interventionsgruppe um 57 Prozent niedriger als in der Kontrollgruppe (RR: 0,43; 95% KI: 0,17–1,09). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant, wobei auch in diesem Fall der positive Effekt der oralen Kryotherapie deutlich ist (ARR: 39 weniger pro 100; von 56 weniger bis 6 mehr)².

¹ Berechnet durch das Informationszentrum für Pflegende

² Berechnet durch das Informationszentrum für Pflegende

Schwere Mukositiden: Eine weitere Meta-Analyse der gleichen fünf Studien wies darauf hin, dass eine schwere Mukositis seltener auftrat, wenn die Patient*innen ihre Mundschleimhäute kühlten, als wenn sie keine Prophylaxe oder Standardmundpflege erhielten. 22 von 139 Patient*innen (16 Prozent) in der Kryotherapiegruppe litten an einer schweren Mukositis, in der Kontrollgruppe waren es 56 von 131 (43 Prozent). Das Risiko in der Interventionsgruppe war mit 62 Prozent statistisch signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (RR: 0,38; 95% KI: 0,20–0,72).

Schmerzintensität: Eine statistisch signifikante Reduktion der Schmerzintensität zeigten zwei RCTs (Lilleby 2006, Salvador 2012), die insgesamt 85 Patient*innen einschlossen. Die Schmerzbeurteilung erfolgte mithilfe der visuellen Analogskala, die von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkste, unerträgliche Schmerzen) reicht. Patient*innen in der Kryotherapiegruppe gaben an, unter keinen Schmerzen zu leiden (MW: [Mittelwert]: 0,3 bzw. 0,6 Punkte; SD [Standardabweichung]: 1,1 bzw. 2,1 Punkte). Im Vergleich dazu hatten die Patient*innen in der Kontrollgruppe leichte Schmerzen (MW: 1,6 bzw. 2,7; SD: 1,1 bis 2,1). Bei Patient*innen, die eine Kryotherapie bekamen, war die subjektiv berichtete Schmerzintensität um durchschnittlich 1,5 Punkte niedriger als bei jenen, die mit NaCl gurgelten (MD: -1,50; 95% KI: -2,11–0,89). Die Studie von Svanberg et al. (2007) konnte dieses Ergebnis nicht bestätigen, wobei die Autor*innen von einem nicht signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen berichteten, ohne das Ergebnis mit Daten zu untermauern.

Lebensqualität: Dieser Endpunkt wurde in einer Studie (12) evaluiert, die Ergebnisse wurden aber bisher nicht veröffentlicht.

1.3 Patient*innen mit hämatologischen Tumorerkrankungen und Methotrexat-Behandlung

Ein RCT (3) untersuchte den Nutzen der oralen Kryotherapie bei Patient*innen, die nach einer Stammzellentransplantation Methotrexat erhielten. Die Studie schloss 122 Patient*innen ein, die entweder eine orale Kryotherapie oder keine prophylaktischen Maßnahmen bekamen.

Mukositiden aller Schweregrade: Die Studie weist darauf hin, dass nach 30 Tagen die Inzidenz einer Mukositis durch das Kühlen der Mundschleimhaut der Patient*innen nicht reduziert werden konnte. In der Interventionsgruppe litten 94 Prozent der Patient*innen (58 von 62) unter einer Mukositis, in der Kontrollgruppe ohne Prophylaxe waren es 95 Prozent (57 von 60). Patient*innen beider Gruppen waren somit ungefähr gleich häufig von Mukositiden betroffen (RR: 0,98; 95% KI: 0,90–1,07).

Mittelschwere bis schwere Mukositiden: Die Inzidenz mäßiger bis schwerer Mukositiden war in der Kryotherapie- und der Kontrollgruppe annähernd gleich hoch (RR: 1,01; 95% KI: 0,85–1,20). Nach 30 Tagen wurde bei 81 Prozent der Patient*innen (50 von 62), die eine Kryotherapie bekamen, eine Mukositis festgestellt. In der Kontrollgruppe ohne Prophylaxe trat eine solche bei 80 Prozent (48 von 60) auf.

Schwere Mukositiden: Nach 30 Tagen hatten 47 Prozent (29 von 62) der Patient*innen, die ihre Mundschleimhäute kühlten, eine schwere Mukositis, in der Kontrollgruppe waren es 53 Prozent (32

von 60). Das Risiko einer schweren Mukositis war in beiden Gruppen gleich hoch (RR: 0,88; 95% KI: 0,61–1,25)

Schmerz und Lebensqualität: Keine Studie untersuchte diese Endpunkte.

1.4 Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren und Strahlentherapie

Ein RCT (2) evaluierte die Wirksamkeit der oralen Kryotherapie bei Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren, die eine strahlentherapeutische Behandlung erfuhren. Alle 40 Teilnehmer*innen erhielten Standardmundpflege (Mundpflege mit einer weichen Zahnbürste und Zahnseide zweimal täglich), Personen in der Interventionsgruppe bekamen zusätzlich orale Kryotherapie.

Mukositiden aller Schweregrade: Das Lutschen von Eiswürfeln vor und nach der Strahlentherapie führte nach 14 Tagen in keiner der beiden Untersuchungsgruppen zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Mukositis-Schweregrades (MD [Mittelwertdifferenz]: -0,25; 95% KI: -0,72–0,22).

Mittelschwere bis schwere Mukositiden: Zum Schweregrad der Mukositiden liegen keine differenzierten Ergebnisse vor (Riley 2016).

Schmerzintensität: Kakoei und Kolleg*innen untersuchten die Auswirkungen der oralen Kryotherapie in Bezug auf diesen Endpunkt. Da die Publikation keine Angaben zu den verwendeten Skalen machte, konnten die Ergebnisse nicht berücksichtigt werden (Riley 2016).

Lebensqualität: Dieser Endpunkt wurde im RCT nicht untersucht.

2. Orale Kryotherapie versus Chlorhexidin

Ein RCT (8), der 133 Patient*innen mit soliden Tumoren und einer Kombinationstherapie aus 5-FU sowie Leucovorin inkludierte, untersuchte die Wirksamkeit einer oralen Kryotherapie im Vergleich zu einer 0,1%-Chlorhexidin-Mundspülung (dreimal tägliches Spülen für 21 Tage).

Mukositiden aller Schweregrade: Nach 28 Tagen war das Risiko einer Mukositis in beiden Gruppen gleich hoch (RR: 0,97; 95% KI: 0,71–1,32). In der Gruppe mit Kryotherapie entwickelten 54 Prozent der Patient*innen (34 von 63) eine Mukositis, während es in der Chlorhexidin-Gruppe 56 Prozent (39 von 70) waren.

Mäßige bis schwere Mukositiden: Die Inzidenz von mäßigen bis schweren Mukositiden war in beiden Gruppen annähernd gleich hoch. Nach 28 Tagen wurde bei 25 Prozent der Patient*innen (16 von 63) in der Kryotherapiegruppe eine Mukositis der Grade 3 oder 4 festgestellt, in der Kontrollgruppe waren es 29 Prozent (20 von 70) (RR: 0,89; 95% KI: 0,51–1,56).

Schwere Mukositiden: Schwere Schleimhautentzündungen traten bei Patient*innen, die eine Kryotherapie oder eine Chlorhexidin-Prophylaxe bekamen, gleich häufig auf. Sieben von 63 (11 Prozent) Patient*innen der Kryotherapiegruppe litten an einer schweren Mukositis, in der Kontrollgruppe waren es neun von 70 (13 Prozent) (RR: 0,86; 95% KI: 0,34–2,18).

Schmerzintensität und Lebensqualität: Diese Endpunkte wurden in der Studie nicht evaluiert.

Tabelle 2: Orale Kryotherapie versus Standardmundpflege oder keine Prophylaxe bei Patient*innen mit soliden Tumorerkrankungen und 5-FU-Behandlung

Studien	Risiko für Bias	Teilnehmende		Effekte		Vertrauen in das Ergebnis	
		Orale Kryotherapie	Standardmundpflege oder keine Prophylaxe	Mit Kryotherapie (95% KI)	Kryotherapie versus Standardmundpflege oder keine Prophylaxe (95% KI)		
Mukositiden aller Schweregrade (Nachbeobachtung: sieben bis 30 Tage)							
5 RCTs (4-8)	n=444	hoch ^Δ	100 von 227 (44%)	158 von 217 (73%)	RR: 0,61 (95% KI: 0,52–0,72)	Vorteil für Kryotherapie: statistisch signifikant weniger Mukositiden aller Schweregrade mit Kryotherapie 28 weniger pro 100 (von 35 weniger bis 20 weniger)	
Mittelschwere bis schwere Mukositiden (Nachbeobachtung: sieben bis 30 Tage)							
5 RCTs (4-8)	n=444	hoch ^Δ	60 von 227 (26%)	115 von 217 (53%)	RR: 0,52 (95% KI: 0,41–0,65)	Vorteil für Kryotherapie: statistisch signifikant weniger mittelschwere bis schwere Mukositiden mit Kryotherapie 25 weniger pro 100 (von 31 weniger bis 19 weniger)	
Schwere Mukositiden (Nachbeobachtung: sieben bis 30 Tage)							
5 RCTs (4-8)	n=444	hoch ^Δ	27 von 227 (12%)	65 von 217 (30%)	RR: 0,40 (95% KI: 0,27–0,61)	Vorteil für Kryotherapie: statistisch signifikant weniger schwere Mukositiden mit Kryotherapie 18 weniger pro 100 (von 22 weniger bis 12 weniger)	
Schmerzdauer (Nachbeobachtung: nicht berichtet; Skala 0=nie bis 5=sieben Tage in der Woche)							
1 RCT (5)	n=80	hoch ^Δ	Mittelwert (SD): 1,71 (0,74) Tage	MW (SD): 3,64 (1,20) Tage	MD: 1,93 (95% KI: -2,37–1,49)	Vorteil für Kryotherapie: statistisch signifikant kürzere Schmerzdauer	

Δ Bewertung aus dem SR (Riley 2016) übernommen; Gründe für das Herunterstufen der Evidenz: ^a hohes Bias-Risiko (-1 Punkt); ^b kleine Stichprobe (-1 Punkt); ^c Da die Studie im Iran durchgeführt wurde, bestehen möglicherweise Unterschiede in Bezug auf das Gesundheitssystem und die Teilnehmer*innen (-1 Punkt); Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; n = Anzahl der Patient*innen; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = Relatives Risiko; SD = Standardabweichung

Tabelle 3: Orale Kryotherapie versus Standardmundpflege oder keine Prophylaxe bei Patient*innen mit hämatologischen Tumorerkrankungen und hoch dosierter Melphalan-Behandlung vor einer Stammzellentransplantation

Studien	Risiko für Bias	Teilnehmende		Effekte		Vertrauen in das Ergebnis	
		Orale Kryotherapie	Standardmundpflege oder keine Prophylaxe	Mit Kryotherapie (95% KI)	Kryotherapie versus Standardmundpflege oder keine Prophylaxe (95% KI)		
Mukositiden aller Schweregrade (Nachbeobachtung: bis zu 30 Tagen)							
5 RCTs (1, 9-12)	n=270	hoch Δ	74 von 139 (53%)	108 von 131 (82%)	RR: 0,59 (95% KI: 0,35–1,01)	Trend: weniger Mukositiden aller Schweregrade mit Kryotherapie 34 weniger pro 100 (von 54 weniger bis 1 mehr) Unterschied statistisch nicht signifikant	 a, b Δ
Mittelschwere bis schwere Mukositiden (Nachbeobachtung: bis zu 30 Tagen)							
5 RCTs (1, 9-12)	n=270	hoch Δ	54 von 139 (39%)	89 von 131 (68%)	RR: 0,43 (95% KI: 0,17–1,09)	Trend: weniger mittelschwere bis schwere Mukositiden aller Schweregrade mit Kryotherapie 39 weniger pro 100 (von 56 weniger bis 6 mehr) Unterschied statistisch nicht signifikant	 a, b Δ
Schwere Mukositiden (Nachbeobachtung: bis zu 30 Tagen)							
5 RCTs (1, 9-12)	n=270	hoch Δ	22 von 139 (16%)	56 von 131 (43%)	RR: 0,38 (95% KI: 0,20–0,72)	Vorteil für Kryotherapie: statistisch signifikant weniger schwere Mukositiden mit Kryotherapie 27 weniger pro 100 (von 34 weniger bis 12 weniger)	 a Δ
Reduktion der Schmerzintensität (Nachbeobachtung: nicht berichtet; VAS 0=keine Schmerzen bis 10=stärkste, unerträgliche Schmerzen)							
2 RCTs (9, 10)	n=85	hoch Δ	Mittelwert (SD): 0,3 bzw. 0,6 Punkte (1,1 bzw. 2,1)	MW (SD): 1,6 bzw. 2,7 Punkte (1,1 bzw. 2,1)	MD: 1,5 Punkte weniger (95% KI: -2,11–0,89)	geringfügiger Vorteil für Kryotherapie: statistisch signifikant weniger Schmerzen	 a, c Δ

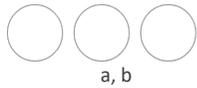
Δ Bewertung aus dem SR (Riley 2016) übernommen; Gründe für das Herunterstufen der Evidenz: ^a hohes Bias-Risiko (-1 Punkt); ^b Die Heterogenität der in der Meta-Analyse eingeschlossenen Studien war sehr groß ($I^2 > 90\%$) (-1 Punkt); ^d geringe Teilnehmer*innenzahl, daher optimale Informationsgröße nicht erreicht (-1 Punkt); Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; n = Anzahl der Patient*innen; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = Relatives Risiko; SD = Standardabweichung

Tabelle 4: Orale Kryotherapie versus keine Prophylaxe bei Patient*innen mit hämatologischen Tumorerkrankungen und Methotrexat-Behandlung nach einer Stammzellentransplantation

Studien	Risiko für Bias	Teilnehmende		Effekte		Vertrauen in das Ergebnis	
		Orale Kryotherapie	Keine Prophylaxe	Mit Kryotherapie (95% KI)	Kryotherapie versus keine Prophylaxe (95% KI)		
Mukositiden aller Schweregrade (Nachbeobachtung: 30 Tage)							
1 RCT (3)	n=122	hoch ^Δ	58 von 62 (94%)	57 von 60 (95%)	RR: 0,98 (95% KI: 0,90–1,07)	Kein Unterschied: gleich viele Mukositiden aller Schweregrade mit und ohne Kryotherapie 2 weniger pro 100 (von 9 weniger bis 7 mehr) Unterschied statistisch nicht signifikant	 a, b
Mittelschwere bis schwere Mukositiden (Nachbeobachtung: 30 Tage)							
1 RCT (3)	n=122	hoch ^Δ	50 von 62 (81%)	48 von 60 (80%)	RR: 1,01 (95% KI: 0,85–1,20)	Kein Unterschied: gleich viele mittelschwere und schwere Mukositiden mit und ohne Kryotherapie 1 mehr pro 100 (von 12 weniger bis 16 mehr) Unterschied statistisch nicht signifikant	 a, b
Schwere Mukositiden (Nachbeobachtung: 30 Tage)							
1 RCT (3)	n=122	hoch ^Δ	29 von 62 (47%)	32 von 60 (53%)	RR: 0,88 (95% KI: 0,61–1,25)	Kein Unterschied: gleich schwere Mukositiden mit und ohne Kryotherapie 6 weniger pro 100 (von 21 weniger bis 13 mehr)	 a, b

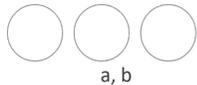
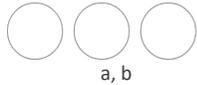
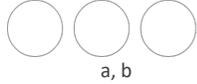
^Δ Bewertung aus dem SR (Riley 2016) übernommen; Gründe für das Herunterstufen der Evidenz: ^a hohes Bias-Risiko (-1 Punkt); ^d geringe Teilnehmer*innenzahl / fehlende Präzision (-2 Punkte); Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patient*innen; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = Relatives Risiko

Tabelle 5: Orale Kryotherapie versus keine Prophylaxe bei Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren und Strahlentherapie

Studien	Risiko für Bias	Teilnehmende		Effekte		Vertrauen in das Ergebnis
		Orale Kryotherapie	Keine Prophylaxe	Mit Kryotherapie (95% KI)	Kryotherapie versus keine Prophylaxe (95% KI)	
Mukositiden aller Schweregrade (Nachbeobachtung: 30 Tage)						
1 RCT (2)	n=40	hoch ^Δ	Mittelwert (SD): 0,95 (0,58)	MW (SD): 1,2 (0,89)	MD: -0,25 (95% KI: -0,72–0,22)	Kein Unterschied: gleich schwere Mukositiden mit und ohne Kryotherapie Unterschied statistisch nicht signifikant 
Mittelschwere bis schwere Mukositiden (Nachbeobachtung: 30 Tage)						
Für diesen Endpunkt wurden keine Ergebnisse berichtet.						
Schwere Mukositiden (Nachbeobachtung: 30 Tage)						
Für diesen Endpunkt wurden keine Ergebnisse berichtet.						

^Δ Bewertung aus dem SR (Riley 2016) übernommen; Gründe für das Herunterstufen der Evidenz: ^a hohes Bias-Risiko (-1 Punkt); ^b sehr geringe Teilnehmer*innenzahl / fehlende Präzision (-2 Punkte); Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; n = Anzahl der Patient*innen; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = Relatives Risiko; SD = Standardabweichung

Tabelle 6: Orale Kryotherapie versus Chlorhexidin bei Patient*innen mit soliden Tumoren und Behandlung mit 5-FU plus Leucovorin

Studien	Risiko für Bias	Teilnehmende		Effekte		Vertrauen in das Ergebnis	
		Orale Kryotherapie	10 ml CHX 0,1%	Mit Kryotherapie (95% KI)	Kryotherapie versus CHX (95% KI)		
Mukositiden aller Schweregrade (Nachbeobachtung: 30 Tage)							
1 RCT (8)	n=133	hoch Δ	34 von 63 (54%)	39 von 70 (56%)	RR: 0,97 (95% KI: 0,71–1,32)	Kein Unterschied: gleich viele Mukositiden aller Schweregrade mit Kryotherapie und CHX 2 weniger pro 100 (von 12 weniger bis 14 mehr) Unterschied statistisch nicht signifikant	
Mittelschwere bis schwere Mukositiden (Nachbeobachtung: 30 Tage)							
1 RCT (8)	n=133	hoch Δ	16 von 63 (25%)	20 von 70 (29%)	RR: 0,89 (95% KI: 0,51–1,56)	Kein Unterschied: gleich viele mittelschwere bis schwere Mukositiden mit Kryotherapie und CHX 2 weniger pro 100 (von 9 weniger bis 7 mehr) Unterschied statistisch nicht signifikant	
Schwere Mukositiden (Nachbeobachtung: 30 Tage)							
1 RCT (8)	n=133	hoch Δ	7 von 63 (11%)	9 von 70 (13%)	RR: 0,86 (95% KI: 0,34–2,18)	Kein Unterschied: gleich viele schwere Mukositiden mit Kryotherapie und CHX 2 weniger pro 100 (von 8 weniger bis 15 mehr) Unterschied statistisch nicht signifikant	

Δ Bewertung aus dem SR (Riley 2016) übernommen; Gründe für das Herunterstufen der Evidenz: ^a hohes Bias-Risiko (-1 Punkt); ^b geringe Teilnehmer*innenzahl / fehlende Präzision (-2 Punkte); Abkürzungen: CHX = Chlorhexidin; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; n = Anzahl der Patient*innen; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = Relatives Risiko



hoch

Das Vertrauen in das Ergebnis ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.



moderat

Das Vertrauen in das Ergebnis ist moderat. Neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



niedrig

Das Vertrauen in das Ergebnis ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes / der Intervention haben.



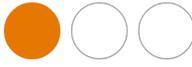
unzureichend

Das Vertrauen in das Ergebnis ist unzureichend oder fehlend, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung/der Intervention einschätzen zu können.

Anhang

Abkürzungen

Tabelle 7: Abkürzungen

CAF	Cyclophosphamid, Adriamycin, 5-Fluorouracil
CHX	Chlorhexidin
CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil
5-FU	5-Fluorouracil
KI	Konfidenzintervall
MAYO	5- Fluorouracil, Leucovorin
MD	Mittelwertdifferenz
MeSH	Medical Subject Headings System
ml	Milliliter
MW	Mittelwert
n	Stichprobe / Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SR	systematische Übersichtsarbeit
SD	standard deviation (Standardabweichung)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	visuelle Analogskala
vs.	versus
	Hoch: Das Vertrauen in das Ergebnis ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.
	Moderat: Das Vertrauen in das Ergebnis ist moderat. Neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.
	Niedrig: Das Vertrauen in das Ergebnis ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.
	Unzureichend: Das Vertrauen in das Ergebnis ist unzureichend oder fehlend, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung/der Intervention einschätzen zu können

Suchstrategien

Ovid Medline, 25.11.2021

#	Searches	Results
1	exp Stomatitis/	17594
2	Oral Mucositis.ti,ab,kf.	2817
3	Oromucositis.ti,ab,kf.	5
4	Stomatitis.ti,ab,kf.	15785
5	((chemotherapy or radiotherapy or radiochemotherapy) adj6 mucositis).ti,ab,kf.	1510
6	or/1-5	30848
7	Cryotherapy/	5467
8	Cryotherapy.ti,ab,kf.	7985
9	cooling.ti,ab,kf.	43067
10	Cryoprevention.ti,ab,kf.	5
11	ice.ti,ab,kf.	35239
12	or/7-11	85405
13	6 and 12	179
14	limit 13 to "humans only (removes records about animals)"	175
15	(english or german).lg.	29488917
16	14 and 15	163
17	Systematic Review.pt.	176896
18	review.pt.	2897148
19	(medline or medlars or embase or pubmed or cochrane or (scisearch or psychinfo or psycinfo) or (psychlit or psyclit) or cinahl or ((hand adj2 search\$) or (manual\$ adj2 search\$)) or (electronic database\$ or bibliographic database\$ or computerized database\$ or online database\$) or (pooling or pooled or mantel haenszel) or (peto or dersimonian or der simonian or fixed effect)).tw,sh. or (retraction of publication or retracted publication).pt.	425930
20	18 and 19	181027
21	meta-analysis.pt. or meta-analysis.sh. or (meta-analys\$ or meta analys\$ or metaanalys\$).tw,sh. or (systematic\$ adj5 review\$).tw,sh. or (systematic\$ adj5 overview\$).tw,sh. or (quantitativ\$ adj5 review\$).tw,sh. or (quantitativ\$ adj5 overview\$).tw,sh. or (quantitativ\$ adj5 synthesis\$).tw,sh. or (methodologic\$ adj5 review\$).tw,sh. or (methodologic\$ adj5 overview\$).tw,sh. or (integrative research review\$ or research integration).tw.	395804
22	17 or 20 or 21	469887
23	16 and 22	36
24	exp randomized controlled trial/ or (random* or placebo).mp.	1571280
25	16 and 24	71
26	23 or 25	86

JBI EBP Database (Ovid), 25.11.2021

#	Suchen	Ergebnisse
1	Oral Mucositis.af.	43
2	Oromucositis.af.	0
3	Stomatitis.af.	32
4	((chemotherapy or radiotherapy or radiochemotherapy) adj6 mucositis).af.	19
5	or/1-4	60
6	Cryotherapy.af.	40
7	cooling.af.	73
8	Cryoprevention.af.	0
9	ice.af.	106
10	or/6-9	169
11	5 and 10	4

Cochrane Library, 25.11.2021

ID	Search	Hits
#1	[mh Stomatitis]	1130
#2	"Oral Mucositis":ti,ab,kw	1671
#3	Oromucositis:ti,ab,kw	0
#4	Stomatitis:ti,ab,kw	3986
#5	((chemotherapy:ti,ab,kw OR radiotherapy:ti,ab,kw OR radiochemotherapy:ti,ab,kw) NEAR/6 mucositis:ti,ab,kw)	831
#6	(or #1-#5)	5311
#7	[mh ^Cryotherapy]	737
#8	Cryotherap*:ti,ab,kw	2347
#9	cooling:ti,ab,kw	2780
#10	Cryoprevention:ti,ab,kw	4
#11	ice:ti,ab,kw	2405
#12	(or #7-#11)	6676
#13	#6 and #12	115
#14	#13 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	2
#15	(clinicaltrials or trialsearch or ANZCTR or ensaiosclinicos or chicttr or cris or ctri or registroclinico or clinicaltrialsregister or DRKS or IRCT or rctportal or JapicCTI or JMACCT or jRCT or JPRN or UMIN or trialregister or PACTR or REPEC or SLCTR):so	383884
#16	"conference abstract":pt or abstract:so	185219
#17	#13 not (#15 or #16) in Trials	67
#18	#14 or #17	69

CINAHL (Ebsco), 25.11.2021

#	Query	Limiters/Expanders	Results

S1	(MH "Stomatitis+")	Search modes - Boolean/Phrase	3,938
S2	Oral Mucositis	Search modes - Boolean/Phrase	1,377
S3	Oromucositis	Search modes - Boolean/Phrase	0
S4	Stomatitis	Search modes - Boolean/Phrase	3,923
S5	((chemotherapy OR radiotherapy OR radiochemotherapy) N5 mucositis)	Search modes - Boolean/Phrase	509
S6	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5	Search modes - Boolean/Phrase	5,464
S7	(MH "Cryotherapy")	Search modes - Boolean/Phrase	3,067
S8	Cryotherap*	Search modes - Boolean/Phrase	3,946
S9	cooling	Search modes - Boolean/Phrase	4,123
S10	Cryoprevention OR (cryo* N5 prevent*)	Search modes - Boolean/Phrase	121
S11	ice	Search modes - Boolean/Phrase	5,847
S12	S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11	Search modes - Boolean/Phrase	12,858
S13	S6 AND S12	Search modes - Boolean/Phrase	116
S14	(MH animals+ OR MH (animal studies) OR TI (animal model*)) NOT MH (human)	Search modes - Boolean/Phrase	199,620
S15	S13 NOT S14	Search modes - Boolean/Phrase	115
S16	(TI (systematic* N3 review*)) OR (AB (systematic* N3 review*)) OR (TI (systematic* N3 bibliographic*)) OR (AB (systematic* N3 bibliographic*)) OR (TI (systematic* N3 literature)) OR (AB (systematic* N3 literature)) OR (TI (comprehensive* N3 literature)) OR (AB (comprehensive* N3 literature)) OR (TI (comprehensive* N3 bibliographic*)) OR (AB (comprehensive* N3 bibliographic*)) OR (TI (integrative N3 review)) OR (AB (integrative N3 review)) OR (JN "Cochrane Database of Systematic Reviews") OR (TI (information N2 synthesis)) OR (TI (data N2 synthesis)) OR (AB (information N2 synthesis)) OR (AB (data N2 synthesis)) OR (TI (data N2 extract*)) OR (AB (data N2 extract*)) OR (TI (medline OR pubmed OR psyclit OR cinahl OR (psycinfo NOT"psycinfo database")) OR "web of science" OR scopus OR embase)) OR (AB (medline OR pubmed OR psyclit OR cinahl OR (psycinfo NOT"psycinfo database")) OR "web of science" OR scopus OR embase)) OR (MH "Systematic Review") OR (MH "Meta Analysis") OR (TI (meta-analy* OR metaanaly*)) OR (AB (meta-analy* OR metaanaly*))	Search modes - Boolean/Phrase	242,971
S17	S15 AND S16	Limiters - Language: English, German	22

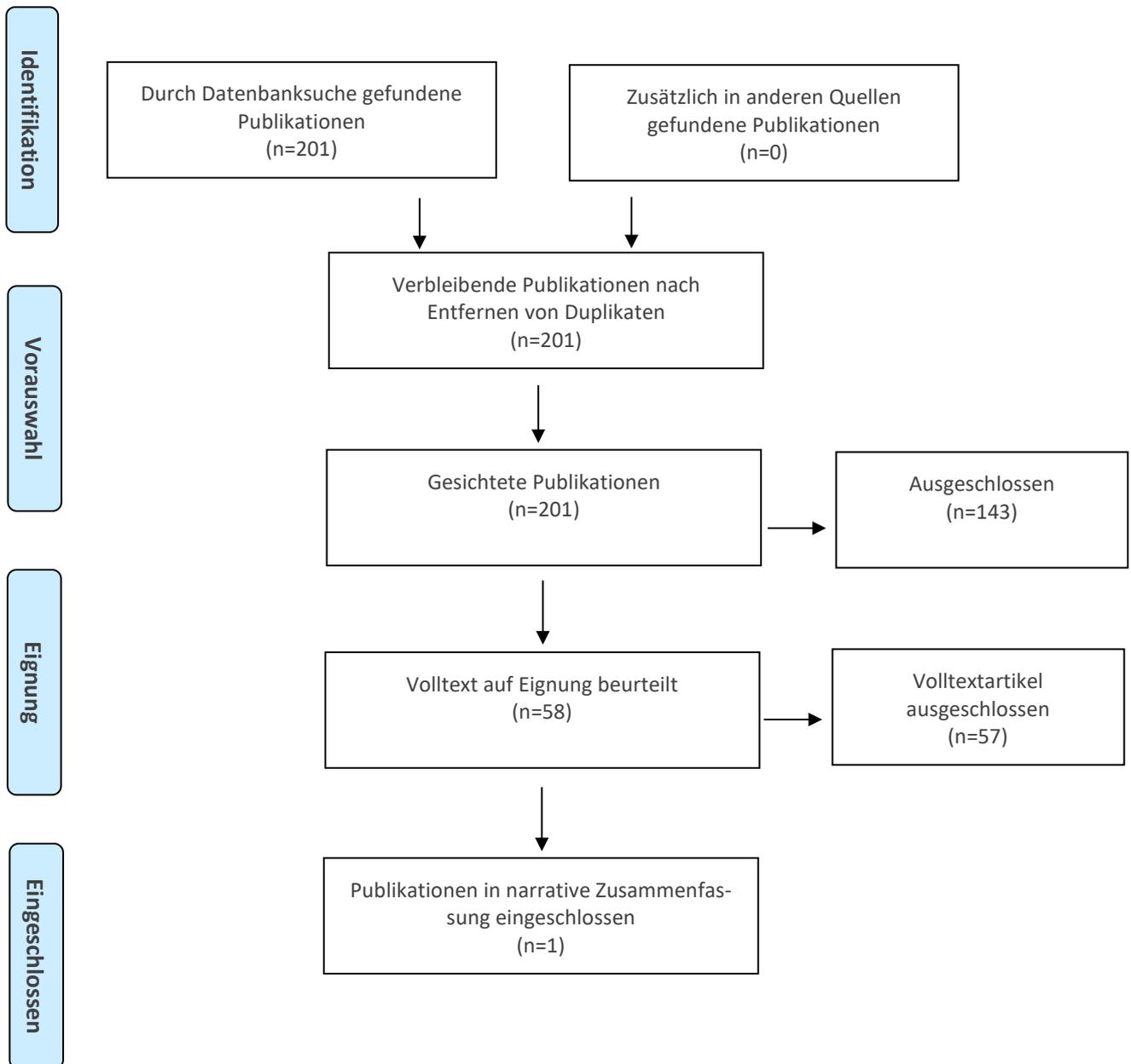
S18	MH randomized controlled trials OR MH double-blind studies OR MH single-blind studies OR MH random assignment OR MH pretest-posttest design OR MH cluster sample OR TI (randomised OR randomized) OR AB (random*) OR TI (trial) OR MH (sample size) AND AB (assigned OR allocated OR control) OR MH (placebos) OR PT (randomized controlled trial) OR AB (control W5 group) OR MH (crossover design) OR MH (comparative studies) OR AB (cluster W3 RCT)	Search modes - Boolean/Phrase	916,664
S19	S15 AND S18	Limiters - Language: English, German	42
S20	S17 OR S19	Limiters - Language: English, German	54

Pubmed Similar Articles (based on the first 100 linked references for each article), 25.11.2021

Search number	Query	Results
1		27189615
2	Similar articles for PMID: 27189615	118
3		21911313
4	Similar articles for PMID: 21911313	166
5		18300265
6	Similar articles for PMID: 18300265	337
7		17277790
8	Similar articles for PMID: 17277790	333
9	27189615 21911313 18300265 17277790 21911313 15946284 15946283 15846292 15946284 15946283 17154160 21423118 16173332 16949180 8630960 18553082 15946283 18300265 12527953 15946284 30239519 16173332 8829162 31302767 30600487 16829196 17075109 15051775 8630960 33084773 15946284 17176891 22672917 17277790 16949180 15946283 1999715 12527953 16829196 18728030 33084773 17075109 17007594 17580257 18300265 27189615 21911313 11919725 17277790 22672917 12697866 15208650 16829196 30239519 19006592 1724832 16949180 1999715 9239167 18500368 27644112 12469169 19125084 19285639 17393189 8630960 21840136 17521527 21132630 2342597 2647192 18761353 8374882 9239167 15550364 16086046 26684614 27644112 16173332 15629608 27583808 8374882 19659665 20062098 25224595 17279004 15110885 18622418 31993753 20659194 15154636 18067205 7950836 20050863 8733702 16518424 20424869 8829162 2342597 17616972 34436016 15602019 8374882 12074668 3498268 30600487 2179802 16829196 22993025 27583808 12040477 20659194 28643769 18951429 10389920 21911313 23096219 19295270 17724832 19910393 16862549 28049260 21821553 26684614 17176891 17154160 16681586 18300265 7995716 12070468 19636011 21785473 31836937 19659665 19267733 16981945 26626711 27668364 25983022 17944669 25148841 18383657 18997832 27129837 29353631 27152630 7979433 27672917 8636652 21310656 17277790 24519448 11087004 34436016 27132630 17439737 27668364 12147975 14508842 16700732 24519448 10023694 12147975 17984832 25818385 17176891 11848548 25818385 27007594 31064968 18422695 18776926 31064968 15154636 15983511 17980493 16633359 19006592 25667123 26024220 17178899 21670447 18334706 19822296 12469169 12697866 10362332 17430658 27515877 18707675 1302157 24631738 2085800 21821553 19634161 24889275 15861284 9827976 27644112 17564153 15467951 11948111 16981945 31993753 26266658 22967016 18515821 16390600 12074324 27007594 18398608 18158960 29469972 11087004 7740323 15785771 30361399 19910393 2180557 15696181 3566795 18976931 3181443 17393189 28049260 16465422 30600487 19729097 17279004 26626711 22421766 27583808 18972188 28643769 19514089 8504271 12527953 7950836 3056555 20818449 30574605 25224595 17279004 12147975 14724910 17393189 18803987 21499196 26266659 25667123 18487568 25555496 33290635 10362332 17398022 24582783 2342597 31290244 17604939 18640575 28776304 17426972 18349393 18972188 27767110 29469972 23876561 18176619 15602019 24870771 18376346 19135940 20659194 2180557 18445842 24823228 28560780 31836937 7989938 17697559 22967016 30574609 1952966 12629211 23704566 9060567 19145671 22967016 28975429 22993025 19390449 16633359 31290244 29551172 1999715 18043472 19636011 27912937 17176891 12527953 25983022 2767110 18405788 19450752 33170360 25963693 18772661 14648865 21310656 25818385 19273708 18305441 34001407 23152361 9060567 17846600 18772661 19549519 29353631 17465250 19659665 28776304 12660125 19450755 9239167 30361399 2076783 10456442 16572313 24937908 18398095 18084338 17075109 7917930 12649101 17618317 18754720 27515877 1870780 10388137 18976931 2509309 18990504 15319775 25465773 29353631 2626338 17279004 12070468 30078274 2679397 18086796 7994283 8240724 30239519 18699729 15365799 18762864 19402154 19772390 19910393 27257512 7950836 23625880 27257512 23078515 18327706 17869947 33420829 30274314 21692101 32984946 15794713 32366415 18560231 16953203 8642978 32133137 7917930 15381796 23829394 34001407 16518424 16415901 23904580 9930359 17465250 14724910 16019498 15794713 19451710 180866801 24854236 29338309 32640983 18699848 30959472 31142234 15696181 25503176 34795377 24485786 18525305 19822304	276
10	#9 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])	266
11	#10 AND ("english"[Language] OR "german"[Language])	250
12	#11 AND systematic[sb]	8
13	#11 AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (random*[Title/Abstract] AND controlled[TITLE/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))	114
14	#12 OR #13	120

PRISMA-Flussdiagramm

Abbildung 3: PRISMA-Flussdiagramm (1)



Studiendetails

Tabelle 8: Detaillierte Beschreibung der Studien

Autor*in	Methode / Setting	Teilnehmer*innen	Intervention / Kontrollintervention / Behandlungsdauer	Endpunkt	Anmerkung
<p>Riley et al. 2016 (16)</p>	<p><u>Design:</u> systematische Übersichtsarbeit mit 14 RCTs</p> <p><u>Anzahl analysierte Studien:</u> 12 RCTs</p> <p><u>Anzahl der eingeschlossenen Patient*innen:</u> 1 280</p> <p><u>Anzahl der analysierten Patient*innen:</u> 1 102</p> <p><u>Land:</u> Kanada, China, Dänemark, Iran, Italien, Schweden, Türkei und USA</p> <p><u>Setting:</u> Krankenhaus (ambulant und stationär)</p>	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RCTs mit/ohne Cross-over • Patient*innen mit Tumorerkrankungen, die eine Behandlung bekamen (Chemo- und Strahlentherapie sowie zielgerichtete Tumorthherapie [targeted therapy]) • Studien, welche die Wirksamkeit oraler Kryotherapie untersuchten • Studien, die verschiedene Behandlungsschemata verglichen <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Studien, welche die Wirksamkeit komplexer Interventionen wie z. B. Kryotherapie plus Lasertherapie vs. Lasertherapie untersuchten • Studien, die verschiedene Krebsbehandlungen evaluierten, bei denen das primäre Ergebnis das Überleben/die Heilung war und Mukositis als Maß für die Toxizität herangezogen wurde 	<p><u>Interventionsgruppe:</u> Kryotherapie</p> <p><u>Kontrollgruppe:</u> Chlorhexidin, Folsäure, keine Prophylaxe, NaCl, Standardmundpflfegemaßnahmen</p> <p><u>Follow-up:</u> mindestens X Tage bis maximal 30 Tage</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mukositis • Schmerz • Unterbrechung der Behandlung • Lebensqualität • Umstellung der Ernährung • unerwünschte Ereignisse • Anzahl Tage im Krankenhaus • Anzahl Tage mit Opioid-Analgetika-Behandlung • Anzahl Tage ohne Fähigkeit, Medikamenten oral zu entnehmen 	<ul style="list-style-type: none"> • schloss auch zwei Studien mit Cross-over-Design ein, die als RCTs behandelt wurden und bei denen nur die erste Studienphase berücksichtigt wurde • Die meisten Studien evaluierten den Endpunkt Mukositis zu mehreren Zeitpunkten. Riley et al. berichteten denjenigen mit der höchsten Mukositis-Inzidenz. • Studienzeitpunkt: inkludierte Studien von 1991 bis 2015 • Finanzierung: wurde von Cochrane erstellt

Abkürzungen: NaCl = Natriumchlorid; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; USA = Vereinigten Staaten von Amerika

Tabelle 9: Beschreibung der Studieninterventionen

Studie / Autor*in	Intervention	Kontrollintervention	Anmerkung
Askarifar et al. (1)	Eiswürfel: Die Anwendung startete fünf Minuten vor Beginn der Chemotherapie (Melphalan) und endete fünf Minuten nach der Behandlung. Die Patient*innen lutschten die Eiswürfel 30 Minuten lang und durften danach eine maximal 20-minütige Pause machen.	NaCl: Mundspülung mit 30 bis 50 ml 0,9% NaCl. Die erste Mundspülung fand 30 Minuten vor der Chemotherapie statt, danach gurgelten die Teilnehmer*innen alle 30 Minuten mit der Lösung. Die Anwendung endete sechs Stunden nach Beendigung der Chemotherapie.	Es wurde nicht berichtet, wie oft die Prozedur (Interventionsdauer) wiederholt wurde.
Cascinu et al. (4)	Eischips: Die Anwendung startete fünf Minuten vor der Chemotherapie (5-FU). Die Teilnehmer*innen lutschten die Eisstücke 30 Minuten lang und bekamen neue Stücke, ehe die alten geschmolzen waren.	keine Prophylaxe	Die Interventionsdauer wurde nicht berichtet.
Gor et al. (3)	Eiswürfel (Mineralwasser) oder Eislutscher: Die Teilnehmer*innen erhielten die ausgewählte Interventionsform ab dem Zeitpunkt der Verabreichung von niedrig dosiertem Methotrexat für mindestens 60 Minuten. Neue Eisstücke bekamen sie, nachdem die alten geschmolzen waren.	keine Prophylaxe	Die Interventionsdauer wurde nicht berichtet.
Heydari et al. (5)	Eischips: Die Anwendung begann fünf Minuten vor der Chemotherapie (MAYO, CAF, CMF) und endete fünf Minuten nach deren Beendigung. Neue Eisstücke bekamen die Teilnehmer*innen, nachdem die alten geschmolzen waren. Die tägliche Interventionsdauer betrug durchschnittlich 20 bis 45 Minuten. Teilnehmer*innen, die das MAYO-Regime hatten, erhielten die Kryotherapie an fünf aufeinanderfolgenden Tagen. Jene mit CAF und CMF-Regimen bekamen die Intervention einmalig.	keine Prophylaxe	

Kakoei et al. (2)	Eiswürfel: Die Anwendung begann fünf Minuten vor der Strahlentherapie und endete fünf Minuten nach deren Beendigung. Die tägliche Interventionsdauer betrug zehn Minuten. Die Kryotherapie wurde zwei Wochen lang angewendet.	keine Prophylaxe	Beide Interventionsgruppen erhielten zweimal täglich Standardmundpflege, die aus Pflege mit einer weichen Zahnbürste, der Anwendung einer nicht scheuernden Zahncreme und Zahnseide bestand.
Katranci et al. (6)	Eischips: Die Anwendung startete fünf Minuten vor der Chemotherapie (5-FU + LV) und endete 15 Minuten nach Therapieende. Die tägliche Interventionsdauer betrug 30 Minuten. Die Teilnehmer*innen bekamen neue Eisstücke, bevor die alten geschmolzen waren. Die Kryotherapie dauerte fünf Tage.	Standardmundpflege: unklar, welche Maßnahmen diese beinhaltete.	
Lilleby et al. (9)	Eischips: Die Anwendung startete 30 Minuten vor Beginn der hoch dosierten Melphalan-Infusion und endete sechs Stunden nach Infusionsende. Die Teilnehmer*innen erhielten neue Eisstücke, bevor die Alten geschmolzen waren. Die Intervention dauerte sieben Stunden.	NaCl: zimmertemperierte Mundspülung mit 0,9% NaCl 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie, danach jede halbe Stunde für sechs Stunden nach der Chemotherapie.	Die Teilnehmer*innen wurden instruiert, nichts Heißes oder Kaltes während der Behandlung oral zu sich zu nehmen.
Mahood et al. (7)	Eischips: Die Anwendung startete fünf Minuten vor Beginn der Chemotherapie (5-FU + LV) und dauerte 30 Minuten. Die Teilnehmer*innen erhielten neue Eisstücke, bevor die Alten geschmolzen waren. Das Prozedere wurde an fünf aufeinanderfolgenden Tagen wiederholt.	keine Prophylaxe	
Salvador et al. (10)	Eischips: Die Anwendung fand einen Tag vor der Stammzellentransplantation statt und startete fünf Minuten vor der Chemotherapie (hoch dosiertes Melphalan). Die neuen Eisstücke bekamen die Teilnehmer*innen, bevor die Alten geschmolzen waren. Die Kryotherapie endete fünf Minuten nach der Melphalan-Infusion und dauerte insgesamt 60 Minuten.	Basismundpflege: Mundpflegeprotokoll, bestehend aus Assessment, Dokumentation, Patient*innenschulung bezüglich OM sowie Training der richtigen Mundpflege (Zähneputzen und Mundspülung mit Natriumbikarbonat sowie Eincremen der Lippen und der Mundhöhle).	

Sorensen et al. (8)	Zerstoßenes Eis: Die Intervention begann zehn Minuten vor der Chemotherapie (5-FU + LV) und dauerte insgesamt 45 Minuten. Die Anwendung fand an fünf aufeinanderfolgenden Tagen statt.	NaCl: Die Teilnehmer*innen gurgelten an 21 aufeinanderfolgenden Tagen dreimal täglich eine Minute lang mit 10 ml 0,9% NaCl. CHX: Mundspülung mit 10 ml 0,1 % CHX dreimal täglich eine Minute lang an 21 aufeinanderfolgenden Tagen.	
Svanberg et al. (11)	Eischips oder Eiswasser: Die Anwendung startete fünf Minuten vor der Chemotherapie (hoch dosiertes Melphalan) und endete mit Infusionsende.	keine Prophylaxe	Alle Teilnehmer*innen bekamen eine Standardmundpflege, wobei unklar ist, welche Maßnahmen diese umfasste. Interventionsdauer wurde nicht berichtet.
Toro et al. (12)	Zerstoßenes Eis: Die Anwendung startete 15 Minuten vor der Chemotherapie (hoch dosiertes Melphalan) und endete 90 Minuten nach Infusionsende. Danach gurgelten die Teilnehmer*innen viermal täglich mit 30 ml raumtemperiertem 0,9% NaCl. Die Kryotherapie wurde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen angewendet, die Mundspülung bis zum Ende der Studie durchgeführt.	Die Standardpflegemaßnahmen umfassten eine Mundspülung mit 30 ml raumtemperiertem 0,9 % NaCl viermal täglich, vom Behandlungsbeginn bis zum Ende der Studie.	

Abkürzungen: CAF = Cyclophosphamid, Adriamycin, 5-Fluorouracil; CHX = Chlorhexidin; CMF = Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil; 5-FU = 5-Fluorouracil; LV = Leucovorin; MAYO = 5-Fluorouracil, Leucovorin; OM = orale Mukositis; NaCl = Natriumchlorid; ml = Milliliter

Referenzen

1. Askarifar M, Lakdizaji S, Ramzi M, Rahmani A, Jabbarzadeh F. The effect of oral cryotherapy on chemotherapy-induced oral mucositis in patients undergoing autologous transplantation of blood stem cells: a clinical trial. Iran. 2015.
2. Kakoei S, Ghassemi A, Nakhaei NR. Effect of cryotherapy on oral mucositis in patients with head and neck cancers receiving radiotherapy. International journal of radiation research. 2013;11(2):117-20.
3. Gori E, Arpinati M, Bonifazi F, Errico A, Mega A, Alberani F, et al. Cryotherapy in the prevention of oral mucositis in patients receiving low-dose methotrexate following myeloablative allogeneic stem cell transplantation: a prospective randomized study of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo nurses group. Bone Marrow Transplant. 2007;39(6):347-52.
4. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G. Oral cooling (cryotherapy), an effective treatment for the prevention of 5-fluorouracil-induced stomatitis. Eur J Cancer B Oral Oncol. 1994;30B(4):234-6.
5. Heydari A, Sharifi H, Salek R. Effect of oral cryotherapy on combination chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized clinical trial. Middle east journal of cancer. 2012;3(2/3):55-64.
6. Katranci N, Ovayolu N, Ovayolu O, Sevinc A. Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy - a randomized controlled trial. Eur J Oncol Nurs. 2012;16(4):339-44.
7. Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL, Veeder MH, Athmann LM, Therneau TM, et al. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. J Clin Oncol. 1991;9(3):449-52.
8. Sorensen JB, Skovsgaard T, Bork E, Damstrup L, Ingeberg S. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of chlorhexidine prophylaxis for 5-fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis with nonblinded randomized comparison to oral cooling (cryotherapy) in gastrointestinal malignancies. Cancer. 2008;112(7):1600-6.
9. Lilleby K, Garcia P, Gooley T, McDonnell P, Taber R, Holmberg L, et al. A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2006;37(11):1031-5.
10. Salvador P, Azusano C, Wang L, Howell D. A pilot randomized controlled trial of an oral care intervention to reduce mucositis severity in stem cell transplant patients. J Pain Symptom Manage. 2012;44(1):64-73.
11. Svanberg A, Birgegard G, Ohn K. Oral cryotherapy reduces mucositis and opioid use after myeloablative therapy--a randomized controlled trial. Support Care Cancer. 2007;15(10):1155-61.
12. Toro J, Schneider D, Alonzo R, Hasan A, Lee S, Gushiken F. A randomized trial of oral cryotherapy, saline solution and Caphosol for the prevention of high-dose melphalan-induced oral mucositis followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation. Support Care Cancer. 2013;21:S138.
13. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer. 2020;126(19):4423-31.
14. Eilers J, Harris D, Henry K, Johnson LA. Evidence-based interventions for cancer treatment-related mucositis: putting evidence into practice. Clin J Oncol Nurs. 2014;18 Suppl:80-96.
15. Pacheco R, Cavacas MA, Mascarenhas P, Oliveira P, Zagalo C. Incidence of Oral Mucositis in Patients Undergoing Head and Neck Cancer Treatment: Systematic Review and Meta-Analysis. Medical Sciences Forum. 2021;5(1):23.
16. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2015(12):CD011552.
17. Al-Rudayni AHM, Gopinath D, Maharajan MK, Veetil SK, Menon RK. Efficacy of Oral Cryotherapy in the Prevention of Oral Mucositis Associated with Cancer Chemotherapy: Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. Curr. 2021;28(4):2852-67.
18. Villa A, Vollemans M, De Moraes A, Sonis S. Concordance of the WHO, RTOG, and CTCAE v4.0 grading scales for the evaluation of oral mucositis associated with chemoradiation therapy for the treatment of oral and oropharyngeal cancers. Support Care Cancer. 2021;29(10):6061-8.

Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Informationszentrum für Pflegende ist ein Projekt von Cochrane Österreich am **Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation** der Donau-Universität Krems. Rapid Reviews für Pflegepersonen der NÖ Landes- und Universitätskliniken werden vom NÖ Gesundheits- und Sozialfonds finanziert.



Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom Evidenzbasierten Informationszentrum für Pflegende des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation der Donau-Universität Krems – basierend auf der Anfrage einer Pflegeperson der NÖ Landes- und Universitätskliniken – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem pflegerischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das Evidenzbasierte Informationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle Pflegemaßnahmen.