

Deutsche Zeitschrift für

Onkologie

Komplementäre und integrative Ansätze für die Praxis



1 · 2015
47. Jahrgang
www.haug-verlag.de

SONDERDRUCK

Prophylaxe der Chemotherapie-assoziierten oralen Mukositis mit einer Mundspül-Lösung aus Traubenkernextrakt (OPC)

Peter Holzhauer, Heide Koula-Jenik, Kirsten Pempelfort,
Berthold Schneider

Patientinnen mit Mammakarzinom während Chemotherapie: Prophylaxe der Chemotherapie-assoziierten oralen Mukositis mit einer Mundspül-Lösung aus Traubenkernextrakt (OPC)

Peter Holzhauer, Heide Koula-Jenik,
Kirsten Pempelfort,
Berthold Schneider

Zusammenfassung

Entzündungen im Mund- und Rachenraum (Mukositis) treten häufig als Nebenwirkung einer Chemotherapie auf. Die je nach Schweregrad der Mukositis damit verbundenen Schleimhautschädigungen, Ulzerationen und Schmerzen können Probleme mit der Nahrungsaufnahme und beim Sprechen verursachen und damit die Lebensqualität der Betroffenen erheblich einschränken.

Im Rahmen einer klinischen Untersuchung wurde bei 57 Patientinnen mit Mammakarzinom, begleitend zu einer Standardchemotherapie (Tab. 3), geprüft, ob und inwieweit einer oralen Mukositis vorgebeugt werden kann, wenn von Anfang an begleitend zur Chemotherapie eine Mundspül-Lösung basierend auf Traubenkernextrakt (OPC) eingesetzt wird. OPC (Oligomere Proanthocyanidine) werden aus Traubenkernextrakt gewonnen. Sie sind mit 70 % der Hauptbestandteil der Mundspül-Lösung. Darüber hinaus enthält die Lösung eine Mischung aus Gänsefingerkraut, Salbei, Ringelblume und Lavendel. Zu Beginn der Untersuchung wies keine Patientin eine Mukositis auf.

Basierend auf einer Medline-Literaturrecherche wurden Angaben zur Inzidenz der Chemotherapie-assoziierten Mukositis aus 7 relevanten klinischen Studien mit insgesamt 5006 eingeschlossenen Patientinnen mit Brustkrebs im Zeitraum 2005 bis 2015 erfasst. Die Inzidenz wurde in diesen Studien für die Schweregrade III bis IV (nach NCI CTC-Kriterien) mit 40 % für konventionell dosierte Chemotherapie beim Mammakarzinom angegeben. Die eingesetzten Chemotherapie-Protokolle aus den 7 Studien waren vergleichbar mit den in der hier vorgestellten Fall-Kontroll-Studie eingesetzten Therapien (Tab. 3). Sie umfassen die üblichen, nach den aktuellen Leitlinien eingesetzten Standardchemotherapien. Dazu gehören Taxane, Anthracycline, Alkylanzien und Platinsalze. Eine Prognose der Wahrscheinlichkeit eines Auftretens einer Mukositis wurde für jede Patientin individuell auf die applizierte Chemotherapie bestimmt.

Tatsächlich entwickelten in der hier vorgelegten Fall-Kontroll-Studie nur 23 % der Patientinnen eine nur Grad-II-Mukositis, die mit Rötung der Schleimhaut und leichten Schmerzen einherging, aber die Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigte. 11 % hatten keine Schmerzen, bei sichtbaren, entzündlichen Schädigungen der Schleimhaut (CTC Grad I), und 67 % hatten auch nach Abschluss der Chemotherapie keinen pathologischen Schleimhautbefund (CTC Grad 0). Statistisch ist der Unterschied zwischen der erwarteten Mukositis mit 40 % und der tatsächlich eingetretenen Grad-II-Mukositis mit 23 % signifikant ($p < 0,005$).

Diese Ergebnisse legen nahe, dass im Hinblick auf die Entwicklung einer oralen Mukositis unter Standardchemotherapie, bei Patientinnen mit Brustkrebs, ein deutlicher Nutzen durch eine prophylaktische supportiv/komplementäre Behandlung mit einer Mundspül-Lösung, basierend auf Traubenkernextrakt, erreicht werden kann.

Schlüsselwörter: Mukositis, Chemotherapie, supportive Behandlung, Mammakarzinom, OPC-Extrakt, Traubenkernextrakt, oligomere Proanthocyanidine

Einleitung

Die Prophylaxe und Therapie der durch Chemotherapie induzierten oralen Mukositis stellt nach wie vor eine therapeutische Herausforderung dar [3, 4, 9, 11, 12]. Besonders häufig betroffen sind Frauen mit Brustkrebs, die sich einer Polychemotherapie unterziehen müssen. Die Inzidenz der oralen Mukositis ab Grad III bis IV nach den NCI CTC-Kriterien (Tab. 1) wird in der Literatur mit 40 % und bei Hochdosis-Chemotherapie mit 70 % angegeben [3–5, 8, 12, 14, 15].

Eine interessante Quelle für supportive Therapiemaßnahmen stellt die Gruppe der sekundären Pflanzenstoffe dar. Für Traubenkernextrakte, die einen sehr hohen Anteil an antioxidativen und antiinflammatorisch wirkenden oligomeren Proanthocyanidinen aufweisen, liegen präklinische Untersuchungen zur Prophylaxe und Behandlung der oralen Mukositis vor. Sie sind gut bioverfügbar und reichern sich an der oralen und der intestinalen Mukosa an, ohne absorbiert zu werden [6, 9, 12].

Die Wirkmechanismen sind pharmakologisch pleiotrop und reichen von antioxidativen Effekten bis prooxidativen Effekten im entzündlichen Wundbereich [12]. Diese prooxidativen Effekte stimulieren die Expression von VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) lokal auf Wundebene und tragen damit zu einer schnelleren Reepithelialisierung und Wundheilung bei [9, 10, 12].

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Proanthocyanidine aus Traubenkernextrakt ausgeprägte antiinflammatorische

Wirkungen entfalten, indem sie die Lipidperoxidation sowie die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen, wie IL1 β , TNF alpha und IL8, hemmen [12].

Sie können auch neutralisierend mit proinflammatorischen Substanzen wie Prostaglandin E2, NO und freien Radikalen interagieren [12].

Methodik der Untersuchung

Die vorliegende Untersuchung wurde als Fall-Kontroll-Studie konzipiert. Die eingesetzte Mundspül-Lösung wurde als ergänzende bilanzierte Diät angemeldet. Ein Ethikvotum war für diesen Einsatz nicht erforderlich. Aufklärungs- und Einverständniserklärungen lagen für jede Patientin vor.

Für die Untersuchung wurden insgesamt 117 Patientinnen mit Brustkrebs erfasst und eingeschlossen. Davon konnten 60 nicht in die Auswertung einbezogen werden, da sie die Mundspül-Lösung nur unregelmäßig einnahmen, Ausschlusskriterien aufwiesen oder die Untersuchung vorzeitig wegen Abbruch der Chemotherapie beendeten. Zunächst wurden alle Patientinnen, die einmalig die Mundspül-Lösung zu sich nahmen, in die retrospektiv/retroelektiv zu betrachtende Gruppe aufgenommen, um auch Erfahrungen zu eventuellen Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten zu erhalten. Für die Auswertung zur eventuellen prophylaktischen Wirksamkeit wurden dann nur die Patientinnen eingeschlossen, die täglich während des gesamten Zeitraums der Chemotherapie die Mundspül-Lösung einsetzten und keine andere Mukositis-Prophylaxe betrieben. Es verblieben 57 Patientinnen für die Auswertung. Das mittlere Alter lag zu Beginn der Untersuchung (B1) bei 54,8 Jahren (Minimum 23, Maximum 74 Jahre).

Mundspülungen mit einer aus Traubenkernextrakt hergestellten Mundspül-Lösung wurden von Beginn der Chemotherapie bis zum Ende der Therapie regelmäßig 3 \times täglich angewendet. Der Hersteller der Mundspül-Lösung ist die Fa. Yes Vital aus Schechen. Das Auftreten und der Schweregrad der Mukositis wurden bei allen Patientinnen zu Beginn (B1) und am Ende der Therapie (B2) dokumentiert.

Tab. 1 NCI CTC-Kriterien orale Mukositis (nach Sinn et al. 2003).

Grad der Mukositis	Beschwerden
Mukositis Grad I	geringes Wundsein, Erytheme oder schmerzlose Erosionen
Mukositis Grad II	mäßig schmerzhaftes Erytheme, Ödeme oder Erosionen, feste Nahrung möglich
Mukositis Grad III	stark schmerzhaftes Erytheme, Ödeme oder Ulzera, flüssige Nahrung möglich
Mukositis Grad IV	enterale oder parenterale Ernährung nötig

Der Schweregrad der Mukositis wurde gemäß den NCI CTC-Kriterien beurteilt und dokumentiert (Tab. 1).

Es wurde eine Medline-Literaturrecherche zur Inzidenz der Chemotherapie-assoziierten Mukositis durchgeführt. Die Suche bezog sich auf den Zeitraum der letzten 10 Jahre. In 7 randomisierten und Placebo-kontrollierten Studien mit insgesamt 5006 eingeschlossenen Patientinnen mit Brustkrebs wurden verwertbare Angaben zum Auftreten und zum Schweregrad der oralen Mukositis unter Standardchemotherapie beschrieben [3–5, 8, 12, 14, 15]. Die Inzidenz der ausgeprägten oralen Mukositis mit den Schweregraden III bis IV, also ausgeprägtere Schweregrade, die auch zu Funktionseinschränkungen führen, wurde in der Literatur mit 40% für die konventionell dosierte Chemotherapie und mit 70% für Hochdosisprotokolle angegeben [3–5, 8, 14]. Diese erwartete Inzidenz und Ausprägung wurde dann mit der am Ende der Untersuchung erfassten Mukositis verglichen.

Ergebnisse

In Tab.2 werden die erwartete und tatsächliche Häufigkeit der Mukositis sowie ihre Ausprägung dargestellt. Die erwartete Mukositis wurde mit Inzidenz und Graduierung der Literatur entnommen [3–5, 8, 12, 14, 15]. Die Chemotherapie-Protokolle sind in Tab.3 aufgeführt und sind vergleichbar mit den üblicherweise nach den aktuellen Leitlinien eingesetzten Chemotherapie-Protokollen beim Mammakarzinom. Zu Beginn der chemotherapeutischen Behandlung (B1) hatte keine Patientin einen pathologischen Befund. Am Ende der Chemotherapie (B2) hatten 66,7% keinen pathologischen Befund, 10,5% hatten schmerzlose Schleimhautveränderungen (Grad I) und 22,8% der Patientinnen hat-

ten schmerzhaftes Ulzera, bei noch möglicher normaler Nahrungsaufnahme (Grad II). Eine ausgeprägte und schwere Mukositis wie Grad III oder IV trat bei keiner mit der Mundspül-Lösung behandelten Patientin auf.

Basierend auf den Literaturangaben wurde ein Anteil von 40% für schmerzhaftes Ulzera mit eingeschränkter Nahrungsaufnahme (Grad III) erwartet. Der Unterschied zwischen der erwarteten und tatsächlichen Häufigkeit von mindestens Grad-III-Mukositis bei B2 ist statistisch signifikant ($p < 0,005$).

Diskussion

Die orale Mukositis, die durch Chemotherapie, Strahlentherapie oder Radiochemotherapie induziert wird, ist eine häufige, ernsthafte unerwünschte Wirkung in der Folge dieser onkologischen Therapieformen.

Es gibt zahlreiche therapeutische Interventionen, aber keine wirklich effektive, evidenzbasierte Standardtherapie oder Prophylaxe [4, 11, 15, 16]. Die Pathophysiologie der oralen Mukositis ist gut untersucht. Die Schädigung der Mundschleimhaut erfolgt stufenweise über die Phasen der Initiation mit DNA-Schädigung der sich schnell teilenden Zellen der Mundschleimhaut. Danach folgt die Phase des Absterbens der geschädigten Zellen mit konsekutiver inflammatorischer Reaktion, die von eingewanderten Makrophagen und Leukozyten vorangetrieben wird. Es schließt sich eine Amplifikation der DNA-Schädigung mit ersten Erosionen auch der Submukosa an, die als primary damage response beschrieben wird [11]. Die dann folgenden Ulzerationen sind durch freiliegende Nervenendigungen und Zytokin-induzierte Inflammation als Folge einer Stimulation der die Entzündung umgebenden Mastzellen äußerst schmerzhaft [11].

Tab. 2 Erwartete und tatsächliche Ausprägung der Mukositis.

		Anzahl	%
erwartete Mukositis	ohne Befund	2	3,5%
	schmerzlose Ulzera	5	8,8%
	schmerzhafte Ulzera	38	66,7%
	Erythem (Essen nicht möglich)	12	21,1%
	parenterale Ernährung	0	0,0%
	gesamt	57	100,0%
tatsächliche Mukositis B1	ohne Befund	57	100,0%
	schmerzlose Ulzera	0	0,0%
	schmerzhafte Ulzera	0	0,0%
	Erythem (Essen nicht möglich)	0	0,0%
	parenterale Ernährung	0	0,0%
	gesamt	57	100,0%
tatsächliche Mukositis B2	ohne Befund	38	66,7%
	schmerzlose Ulzera	6	10,5%
	schmerzhafte Ulzera	13	22,8%
	Erythem (Essen nicht möglich)	0	0,0%
	parenterale Ernährung	0	0,0%
	gesamt	57	100,0%

Es existieren zahlreiche grundsätzliche Standardempfehlungen, die von verschiedenen Einrichtungen oft sehr individuell und nach eigener Erfahrung eingesetzt werden. Grundsätzlich ist auf eine besonders gründliche Mundhygiene und die Vermeidung zusätzlicher Noxen, wie z.B. Rauchen und zu scharf gewürzte Speisen, zu achten [11].

Die Patientinnen in der vorliegenden Untersuchung wurden wegen einer Brustkrebserkrankung mit verschiedenen Standardchemotherapie-Protokollen, die Taxane, Anthrazykline, Alkylanzien und Platinsalze beinhalten, nach aktuellen Leitlinien behandelt (Tab. 3).

Die regelmäßige, 3–4-mal täglich als prophylaktische Intervention eingesetzten Mundspülungen mit einer Mundspül-Lösung, die zu 70% aus Traubenkernextrakt mit einem hohen Anteil an oligomeren Proanthocyanidinen, besteht, erbrachten in dieser Untersuchung einen guten Effekt.

Tab. 3 Eingesetzte Zytostatika.

Patienten Code	Angewandtes Zytostatikum I	Dosierung I	Zytostatikum II	Dosierung II	ggf. Zytostatikum III	Dosierung III	ggf. Zytostatikum IV	Dosierung IV
AE054	Paclitaxel	141 mg						
AL018	Paclitaxel	143 mg						
AP039	Taxol	134 mg						
BJ045	Epirubicin	143 mg	Cyclophosphamid	954 mg				
BN064	Epirubicin	180 mg	Cyclophosphamid	1200 mg				
BR042	Docetaxel	146 mg	Cyclophosphamid	917 mg				
BR043	Paclitaxel	145 mg						
BS024	Paclitaxel	105 mg	Myocet	26 mg				
BW066	Docetaxel	128 mg	Cyclophosphamid	1020 mg				
CM017	Paclitaxel	139 mg	Myocet	35 mg	Avastin q3w	915 mg		
CM021	Taxol	100 mg						
CN052	Docetaxel	150 mg	Cyclophosphamid	1200 mg				
CP050	Epirubicin 90 mg/m ²	158 mg	Cyclophosphamid 600 mg/m ²	1056 mg				
CR049	Paclitaxel 80 mg/m ²	160 mg						
CS053	Epirubicin	148 mg	Cyclophosphamid	948mg				
CS058	Epirubicin 1qw	57 mg						
CW002	Epirubicin 93 w	140 mg	Cyclophosphamid 93 w	936 mg				
CW047	Paclitaxel	138 mg	Afatinib		Herceptin	390 mg		
DM032	Paclitaxel	98 mg						
EJ061	Doxorubicin	74 mg	Cyclophosphamid	740 mg	Docetaxel	111 mg		
EK040	Paclitaxel	158 mg						
EM059	Epirubicin	164 mg	Cyclophosphamid	1092 mg				
EO046	Epirubicin	180 mg	Cyclophosphamid	1200 mg				
ES009	Epirubicin q3w	140 mg	Cyclophosphamid q3w	930 mg				
GF036	Paclitaxel	155 mg						

Tab. 3 (Forts.) Eingesetzte Zytostatika.

Patienten Code	Angewandtes Zytostatikum I	Dosierung I	Zytostatikum II	Dosierung II	ggf. Zytostatikum III	Dosierung III	ggf. Zytostatikum IV	Dosierung IV
HK029	Docetaxel	130 mg	Carboplatin AUC5	495 mg	Herceptin	420 mg		
HM048	Docetaxel	136 mg	Cyclophosphamid	905 mg	Doxorubicin	91 mg		
HZ033	Epirubicin	173 mg	Cyclophosphamid	1152 mg				
JR051	Paclitaxel 80 mg/m ²	153 mg						
JW056	Docetaxel	119 mg	Cyclophosphamid	790,	Doxorubicin	79 mg		
KS015	Taxol	142 mg						
MA012	Myocet q1 20 mg m ²	39 mg	Paclitaxel q1w 90 mg/m ²	156 mg	Avastin q3w 15 mg/kg	1200 mg		
MB013	Paclitaxel	138 mg	Myocet	34 mg	Carboplatin	209 mg	Avastin	960 mg
MC027	Taxol	149 mg						
ME019	Epirubicin	130 mg	Cyclophosphamid	870 mg				
MH008	Epirubicin	90 mg/m ² entspricht 172 mg	Cyclophosphamid	600 mg/m ² entspricht 1146 mg				
ML004	Afatinib	20 mg, oral täglich	Herceptin	624 mg, 3 qw				
MM007	Docetaxel	75 mg/m ² entspricht 143 mg	Carboplatin	ANC 6 entspricht 470 mg	Herceptin	8 mg/UG entspricht 640 mg		
MS006	Epirubicin	90 mg/m ² entspricht 137 mg	Cyclophosphamid	600 mg/m ² entspricht 912 mg				
NH031	Paclitaxel 80 mg/m ²	121 mg						
PD055	Epirubicin	163 mg	Cyclophosphamid	1089 mg				
RA020	Epirubicin	155 mg	Cyclophosphamid	1032 mg				
RE041	Epirubicin	154 mg	Cyclophosphamid	1026 mg				
RH035	Doxorubicin	88 mg	Cyclophosphamid	875 mg	Docetaxel	131 mg		
RS044	Docetaxel	123 mg	Carboplatin	567 mg	Herceptin	342 mg		
RV057	Afatinib		Paclitaxel 80 mg/m ²	127 mg				
SG001	Epirubicin	90 mg/m ² entspricht 1319 mg	Cyclophosphamid	600 mg/m ² entspricht 924 mg/m ²				
SK038	Paclitaxel 80 mg/m ²	149 mg						
SP003	Myocet	20 mg/m ² entspricht 39 mg/weekly	Paclitaxel	80 mg/m ² entspricht 157 mg/weekly	Carboplatin	AVC 1.5 239 mg/weekly	Avastin	15 mg/kg 1305 mg/ alle 3 Wo
ST010	Epirubicin	90 mg/m ² entspricht 163 mg	Cyclophosphamid	600 mg/m ² entspricht 1086 mg				
TV037	Epirubicin	171 mg	Cyclophosphamid	1140 mg				
US005	Epirubicin	90 mg/m ² entspricht 17 mg	Cyclophosphamid	600 mg/m ² 1134 mg				
UW034	Docetaxel 50 mg/m ²	88 mg	Cyclophosphamid 500 mg/m ²	875 mg	Doxorubicin 75 mg/m ²	131 mg		
VS014	Paclitaxel	1 qw 134 mg	Myocet	1 qw 31 mg	Avastin	q 3w 975 mg		
VS030	Paclitaxel 80 mg/m ²	145 mg						
WD011	Epirubicin	180 mg i.V.	Cyclophosphamid	1200 mg i.V.				
ZB016	Paclitaxel	103 mg	Myocet	26 mg	Carboplatin	136 mg	Avastin	1050 mg

Unerwünschte Wirkungen der Mundspül-Lösung wurden nicht beobachtet. Auch wenn man die kleine Patientinnenzahl und das nicht-interventionelle Studiendesign als Einschränkung betrachtet, dann sprechen diese ersten ermutigenden Ergebnisse doch für eine weitere Evaluierung in einer größeren, prospektiven und randomisierten Studie.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass keine finanziellen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag bestehen.

online:

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1395859>

Korrespondenzadresse

Dr. med. Peter Holzhauer
Klinik Bad Trissl
Bad-Trissl-Str. 73, 83080 Oberaudorf
E-Mail: peter.holzhauer@klinik-bad-trissl.de

Literatur

- [1] Cheah KY, et al. Grape seed extract protects IEC-6 cells from chemotherapy-induced cytotoxicity and improves parameters of small intestinal mucositis in rats with experimentally-induced mucositis. *Cancer Biol Ther* 2009; 8(4): 382–90. Epub 2009 Feb 18
- [2] Cheung DY, et al. Proanthocyanidin from grape seed extracts protects indomethacin-induced small intestinal mucosal injury. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 618068. doi: 10.1155/2014/618068. Epub 2014 Apr 27
- [3] Earl HM, et al. NEAT: National Epirubicin Adjuvant Trial – toxicity, delivered dose intensity and quality of life. *Br J Cancer* 2008; 99(8): 1226–31. doi: 10.1038/sj.bjc.6604674. Epub 2008 Sep 16
- [4] Enami A, et al. Therapeutic effect of rebamipide for oral mucositis associated with FEC therapy for breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2014; 41(11): 1407–12
- [5] Fukazawa M, et al. High incidence-rate of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy (FEC100). *Gan To Kagaku Ryoho* 2012; 39(3): 395–8
- [6] Furiga A, et al. Preventive effects of an original combination of grape seed polyphenols with amine fluoride on dental biofilm formation and oxidative damage by oral bacteria. *J Appl Microbiol* 2014; 116(4): 761–71. doi: 10.1111/jam.12395. Epub 2013 Dec 5
- [7] Georgiev V, et al. Recent advances and uses of grape flavonoids as nutraceuticals. *Nutrients* 2014; 6(1): 391–415. doi: 10.3390/nu6010391
- [8] Kerbrat P, et al. Epirubicin-vinorelbine vs FEC100 for node-positive, early breast cancer: French Adjuvant Study Group 09 trial. *Br J Cancer* 2007; 96(11): 1633–8. Epub 2007 May 15
- [9] Khanna S, et al. Dermal wound healing properties of redox-active grape seed proanthocyanidins. *Free Radic Biol Med* 2002; 33(8): 1089–96
- [10] Khanna S, et al. Upregulation of oxidant-induced VEGF expression in cultured keratinocytes by a grape seed proanthocyanidin extract. *Free Radic Biol Med* 2001; 31(1): 38–42
- [11] Kirchhofer B. Prävention und Management der oralen Mukositis, Workshop als PDF-Datei, http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCYQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.tumorbiologie-freiburg.de%2Fbilder%2FDownload_PPT%2F-Workshop-Mukositis-Kirchhofer.pdf&ei=gsfgVIm4D4f-Pal_TgugP&usq=AFQjCNGQ8eTutvJvN8Q8s-AGj_-D3-W4ysg&bv=85970519,d.d24
- [12] Li WG, et al. Anti-inflammatory effect and mechanism of proanthocyanidins from grape seeds. *Acta Pharmacol Sin* 2001; 22(12): 1117–20
- [13] Peterson DE, et al. Randomized, placebo-controlled trial of Saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer* 2007; 109(2): 322–31
- [14] Roché H, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(36): 5664–71. Epub 2006 Nov 20
- [15] Saito H, et al. Effects of professional oral health care on reducing the risk of chemotherapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2014; 22(11): 2935–40. doi: 10.1007/s00520-014-2282-4. Epub 2014 May 23
- [16] Seiler S, et al. Adverse event management of oral mucositis in patients with breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2014; 9(4): 232–7. doi: 10.1159/000366246
- [17] Sen CK, et al. Oxygen, oxidants, and antioxidants in wound healing: an emerging paradigm. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 957: 239–49
- [18] Stringer AM, et al. Chemotherapy-induced mucositis: the role of gastrointestinal microflora and mucins in the luminal environment. *J Support Oncol* 2007; 5(6): 259–67

Summary

There is a high incidence of oral mucositis in breast cancer patients treated with common standard chemotherapy protocols. These adverse effects may go along with ulceration and pain, and impaired dietary intake and quality of life. 57 patients with breast cancer were treated prophylactically with grape seed extract based mouthwash during standard chemotherapy in a *non-interventional trial*. Oligomeric proanthocyanidins are obtained from grape seed extracts and make up to 70 % the essential component of the applied mouthwash.

Proanthocyanidins from grape seed extract have demonstrated anti-inflammatory effects with pharmacologically pleiotropic modes of action in various preclinical studies. It was the aim of the presented study to verify a prophylactic protecting effect against oral mucositis in women with breast cancer undergoing standard chemotherapy. At the beginning of the chemotherapy treatment, none of the patients had signs of mucositis. Medline was searched for the last ten years for randomized controlled trials describing the incidence of oral mucositis in breast cancer patients undergoing standard chemotherapy. Prophylactic treatment with grape seed based mouthwash was applied in a non-interventional trial with 57 breast cancer patients. The anticipated incidence of mucositis was compared to the incidence of mucositis in patients treated with OPC mucositis. The incidence of grade II mucositis in 57 breast cancer patients undergoing standard chemotherapy was 22.8 %. The anticipated mucositis from seven RCT's, with 5006 patients with breast cancer included, for grade III to IV, was 40 %. The difference was statistically significant ($p < 0.005$). Prophylactic treatment with grape seed based mouthwash reduced the incidence of severe mucositis in breast cancer patients undergoing standard chemotherapy to 22.8 % grade II mucositis. This outcome should encourage further studies with grape seed based mouthwash.

Keywords: Mucositis, Chemotherapy, Supportive Treatment, Breast cancer, OPC Extracts, Grape Seed Extracts, Inflammation

IMPRESSUM

Verlag: Karl F. Haug Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG, Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart; Layout und Satz: inmedialo Digital- und Printmedien UG, 68723 Plankstadt; Druck: Kliemo Printing AG, Eupen/Belgien; Titelbild: © Andrea Büttner, Nürnberg; © MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG, 2015