

Förebyggande behandling av inflammationer i munnen (oral mukositis) vid cancerbehandling

Inledning

Skador och inflammationer i munslemhinnan, oral mukositis, kan drabba patienter som behandlas med intensiv cytostatika och/eller strålbehandling under cancersjukdom. Tillståndet kan vara mycket smärtsamt. I allvarliga fall måste cancerbehandlingen avbrytas eller försenas pga att patienten inte kan äta och dricka och därmed behöver annan näringstillförsel och kanske sjukhusvistelse.

Här sammanfattar och kommenterar SBU en kunskapsöversikt från Cochrane Collaboration från 2010 som har utvärderat olika metoder för att förhindra och minska risken för uppkomst av oral mukositis. Behandlingar för att minska långtidseffekter av strålbehandling exempelvis i form av muntorrhet (xerostomi) utvärderas inte i rapporten.

Kommenterad rapport

Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, McCabe MG, Meyer S, Khalid T. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 12. Art. No. CD000978. DOI: 10.1002/14651858.CD000978.pub4.

Publikationsdatum: 2010
Senaste sökdatum: November 2010

SBU:s kommentar

Cochrane-översikten har utvärderat 43 olika behandlingar för att förhindra mukositis hos patienter som genomgår cancerbehandling. Majoriteten av studierna rörde cancer i huvud- och halsregionen.

Nio av de profylaktiska behandlingarna visade statistiskt säkerställda skillnader jämfört med placebo/ingen behandling för att antingen förebygga eller reducera mukositis, men effekterna var huvudsakligen små. Samtliga studier uppvisade brister i kvalitet.

Läkemedlet palifermin (keratinocyte growth factor; KGF), i Sverige godkänt under namnet Kepivance

visade måttlig men statistiskt signifikant effekt jämfört med placebo.

Aloe vera, honung och polymyxin/tobramycin/amphotericin (PTA) kan eventuellt förebygga mukositis hos patienter med huvud- och halscancer som får strålbehandling. Evidensen för honung är mer bristfällig än för övriga behandlingar. För patienter med blodcancer som får cytostatika eller benmärgstransplantation kan kryoterapi ha effekt. Andra behandlingar som också visade på viss effekt vid olika typer av cancer var allopurinol, amifostin, intravenös glutaminbehandling och laserbehandling.

- Det är svårt att dra slutsatser baserat på denna rapport pga olikheter i de studerade patientgrupperna och de använda terapierna för tumörbehandling. Fler noggranna studier behövs med tillräckligt stort antal patienter för att kunna göra subgruppsanalyser med avseende på typ av cancer och typ av cytostatika.
- Det saknas hälsoekonomiska analyser vilket är en svaghet i rapporten.
- Amifostin, glutamin och polymyxin/tobramycin/amphotericin (PTA) används inte för behandling av mukositis i Sverige.

Sammanfattning av originalrapporten

Om studierna

Rapporten inkluderade 131 randomiserade kontrollerade studier med sammanlagt 10 514 patienter. Majoriteten av studierna inkluderade endast vuxna (114 studier). Det primära effektmåttet var bedömning av den inflammatoriska reaktionens (mukositens) svårighetsgrad i munslemhinnan enligt en graderad skala¹.

De ingående studierna utvärderade patienter med cancer i huvud och hals (69 studier), leukemi (13 studier),

¹ Alla ingående studier använde en graderad skala för bedömning av inflammationens svårighetsgrad. De flesta studier redovisade vilken skala som använts eller refererade till publicerade bedömningskriterier från World Health Organization eller European Organization for Research and Treatment of Cancer.

solida tumörer (22 studier), kombination av hematologiska och solida cancerformer (21 studier) samt cancer av oklar typ (6 studier).

De allra flesta studier jämförde aktiv behandling mot placebo (87 studier) eller ingen behandling (36 studier). Längden på studierna varierade från några dagar till ett års uppföljning efter avslutad behandling.

Resultat

Nio utvärderade behandlingar, med resultat sammanvägda från mer än en studie per behandling, visade statistiskt signifikanta skillnader jämfört med placebo/ingen behandling i att förhindra eller reducera inflammation i munslemhinnan hos patienter som genomgår cancerbehandling. För flertalet av dessa behandlingar var dock kunskapsunderlaget svagt.

Behandling med *aloe vera*, *polymyxin/tobramycin/amphotericin (PTA)*-antibiotika och honung hade huvudsakligen utvärderats hos patienter med cancer i huvud och halsregion som genomgick strålbehandling.

Aloe vera kan eventuellt minska risken för uppkomst av medelsvår till svår grad av mukositis, relativ risk (RR) 0,74, 95 % konfidensintervall (KI) 0,58–0,96 (2 studier, 119 patienter).

PTA-antibiotikatabletter/kräm kan minska risken för uppkomst av mukositis oberoende av svårighetsgrad, RR 0,87, 95 % KI 0,78–0,96 (2 studier, 298 patienter).

Honung kan eventuellt minska risken för uppkomst av mukositis oberoende av svårighetsgrad, RR 0,70, 95 % KI 0,56–0,88 (3 studier, 120 patienter). Statistisk heterogenitet gör att man bör tolka resultaten med försiktighet.

Kryoterapi kan minska risken för uppkomst av mukositis hos patienter med blodcancer som genomgår cytostatikabehandling eller stamcellstransplantation, RR 0,53, 95 % KI 0,31–0,91 (5 studier).

Allopurinol, *amifostin*, *glutamin*, *keratinocyte growth factor* och *laser* har utvärderats hos patienter med cancer i huvud och halsregion och andra solida tumörer samt patienter med blodcancer som fått strålbehandling, stamcellstransplantation eller cytostatika eller kombinationer av dessa.

Allopurinol kan eventuellt minska risken för uppkomst av medelsvår till svår grad av mukositis, RR 0,66, 95 % KI 0,50 – 0,86 (2 studier, 54 patienter).

Amifostin kan eventuellt minska risken för uppkomst av medelsvår till svår grad av mukositis, RR 0,75, 95 % KI 0,58–0,96 (6 studier, 757 patienter).

Glutamin (intravenöst) kan eventuellt minska risken för uppkomst av svår grad av mukositis, RR 0,25, 95 % KI 0,10–0,62 (3 studier, 93 patienter).

Keratinocyte growth factor kan minska risken för uppkomst av medelsvår till svår grad av mukositis, RR 0,74, 95 % KI 0,62–0,89 (7 studier, 640 patienter).

Laser kan eventuellt minska risken för uppkomst av svår grad av mukositis, RR 0,20, 95 % KI 0,06–0,62 (2 studier, 98 patienter).

Slutsatser enligt originalrapporten

Av 43 utvärderade behandlingar visade sig nio kunna förhindra eller reducera oral mukositis hos patienter som genomgår strål- eller cytostatikabehandling mot cancer.

- *Aloe vera*, honung och *polymyxin/tobramycin/amphotericin (PTA)* kan möjligen ha effekt att förhindra eller reducera mukositis hos patienter med cancer i huvud och nacke som genomgår strålbehandling
- Kryoterapi kan ha effekt för att förhindra eller reducera mukositis hos patienter med blodcancer som genomgår cytostatikabehandling eller stamcellstransplantation.
- Allopurinol, amifostin, intravenöst glutamin, keratinocyte growth factor och laserbehandling kan ha effekt för att förhindra eller reducera mukositis hos patienter vid olika former av cancer i olika typer av behandling.

SBU:s granskning av originalrapporten

Vid SBU:s kvalitetsbedömning av originalrapporten användes en granskningsmall för systematiska översikter (AMSTAR). Granskningen visade att litteratursökning, studieurval och dataextraktion uppfyllde definierade kvalitetskrav för en systematisk översikt. Cochrane-rapporten saknar hälsoekonomisk utvärdering.

Vad är oral mukositis?

Oral mukositis är en skada samt inflammation av epitel och närmast underliggande vävnad i munnen och svalget. Orsaken är komplex och består dels av en direkt skada på epitelcellerna men även påverkan av biofysiologiska händelser i underliggande vävnader.

Tidiga tecken uppstår 4–5 dagar efter cytostatikabehandling och efter 10 Gy strålning. Kliniska fynd på mukositis är rodnad och sårbildning samt blödningar. Omkring 7–14 dagar efter start av cytostatikabehandlingen och vid cirka 30 Gy strålning är mukositen som mest uttalad. Hos patienter med huvud- och halstumörer, när stråldosen är betydligt högre, är besvären mest intensiva i slutet samt direkt efter avslutad behandling. Det kan vara ett mycket smärtsamt tillstånd som innebär att det är svårt att äta, dricka eller tala. Det kan kräva intravenöst morfin som smärtlindring och näring via dropp. Det kan även begränsa fortsatt cancerbehandling.

Mukositis orsakad av cytostatika läker spontant efter cirka tre veckor, medan mukositis orsakad av strålning kvarstår åtminstone två veckor efter avslutad behandling innan den börjar avta.

WHO:s mukositisindex

Den vanligaste metoden att mäta graden av mukositis är med WHO:s mukositisindex, men ytterligare ett stort antal olika validerade skalor finns. WHO:s mukositisindex är dock den enda metoden där hänsyn även tas till smärta och graden av födointag.

Gradering enligt WHO:s mukositisindex:

- 0 = Inga förändringar i slemhinnan och ingen smärta
- 1 = Rodnad och sveda i slemhinnan
- 2 = Sår, rodnad slemhinna, smärta, kan äta fast föda
- 3 = Sår, rodnad slemhinna, smärta kan endast inta flytande föda
- 4 = Sår, kan inte inta något via munnen.

Behandling av oral mukositis i Sverige

Vid behandling av oral mukositis är det viktigt att regelbundet bedöma munslemhinnan och smärtan. Lokalbehandling ska övervägas för att främja välbefinnandet och underlätta ätandet. Det går bra att skölja med lidokainhydroklorid eller annan oral lösning för lokalbedövning. Svår smärta behandlas med generell administration av morfin.

Det är viktigt med en god munhygien inklusive tandborstning två gånger/dag med en extra mjuk tandborste samt en mild tandkräm utan laurylsulfat. Mellanrumsborstar får användas med stor försiktighet. Tandstickor och tandtråd bör undvikas.

Det kan också vara lämpligt att ge saliversättningsmedel i form av munsprej eller gel för att öka välbefinnandet. Vid seg saliv kan sköljning med fysiologisk koksaltlösning underlätta.

Behandlingar vid oral mukositis

Aloe vera: Extraheras från en växt med samma namn, används för att reducera inflammationer och irritation i munslemhinnan vid strålbehandling.

Polymyxin/tobramycin/amphotericin (PTA)-antibiotika: Tre olika antibiotika som används i kombination för att selektivt eliminera bakterier i munnen som kan ge upphov till inflammation i munslemhinnan.

Kryoterapi: En nedkylning av munnen med is i syfte att dra ihop blodkärlen, minska blodflödet och därmed minska mängden cytostatika från att nå munslemhinnan.

Allopurinol: Läkemedel i form av munskölj, kan användas för att förhindra inflammation vid behandling med ett specifikt cytostatikum, 5-fluoruracil.

Amifostin: Läkemedel med cellskyddande effekt mot giftiga ämnen såsom cytostatika. Kan även ges som skydd vid strålbehandling.

Glutamin: Aminosyra som behövs för celltillväxt. Kan stimulera tillväxt och återhämtning av munslemhinnan.

Keratinocyte growth factor: Proteinläkemedel som verkar genom att förtjocka epitellagret, lager av hudceller, i munhålan.

Laser: Lågenergi laserbehandling kan stimulera tillväxt av celler i munslemhinnan. Används både vid strålbehandling och behandling med cytostatika.

Lästips

Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.

Öhrn K. Munproblem. I: Hellbom M, Thomé B (red). *Perspektiv på onkologisk vård*. Studentlitteratur; 2011.

Wahlin Y-B. Munvård för patienter med cancer. I: Öhrn K, Andersson P. *Munvård inom vård och omsorg*. Studentlitteratur; 2006.

Projektgrupp**Sakkunnig**

Kerstin Öhrn, professor, leg tandhygienist, prorektor,
Högskolan Dalarna

Per Ljungman, professor, verksamhetschef, Hemato-
logiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset,
Institutionen för medicin Huddinge, Karolinska
Institutet

Granskare

Karin Garming-Legert, biträdande övertandläkare,
med dr, Institutionen för odontologi, Karolinska
Institutet

Signe Friesland, överläkare, med dr, sektionschef
Onkologiska kliniken, Radiumhemmet, Karolinska
Universitetssjukhuset

Projektledare

Mikael Nilsson, SBU

Kommenterad rapport

Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S,
Glenny AM, Littlewood A, McCabe MG, Meyer S,
Khalid T. Interventions for preventing oral mucositis
for patients with cancer receiving treatment. Cochrane
Database of Systematic Reviews 2010, Issue 12. Art.
No. CD000978. DOI: 10.1002/14651858.CD000978.
pub4.

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU Kommenterar och sammanfattar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU granskar översikten men inte de enskilda studierna. Forskning som förändrar kunskapsläget kan ha tillkommit senare.

SBU Kommenterar publicerad: 2012-02-21
Originalrapporten publicerad: 2010
Rapporten kan hittas på www.sbu.se/oral_mukosit.

Läs fler SBU Kommenterar på www.sbu.se

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU
Programchef: Jan Liliemark, SBU
Grafisk produktion: Åsa Isaksson, SBU

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering
Box 3657, 103 59 Stockholm • Olof Palmes Gata 17
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60
E-post: info@sbu.se • www.sbu.se