

STRATEGIE ALTERNATIVE PER LA PREVENZIONE DELLA MUCOSITE DEL CAVO ORALE DEL PAZIENTE CHEMIO-RADIO TRATTATO



Autori: *Chiara Nardi* *Serena Frassini*

1) BACKGROUND

Il termine mucosite orale è emerso alla fine del 1980 per descrivere gli effetti negativi della chemio e radioterapia, soprattutto nei pazienti affetti da tumore del cavo orale tra cui orofaringe, rinofaringe e ghiandole salivari. La mucosite del cavo orale o stomatite (OM), è tra le complicanze più frequenti e severe della chemioterapia: più spesso colpisce le zone non cheratinizzate come le guance, le labbra, il palato morbido, la superficie ventrale della lingua ed il pavimento della bocca. Clinicamente, la mucosite varia da lesioni eritematose con pochi sintomi a gravi situazioni di ulcerazione: questa complicanza può portare a dolore e disfagia, riducendo l'assunzione di liquidi e sostanze nutritive, che può diminuire la qualità della vita e aumentare i costi economici, nonché il rischio di infezioni da batteri gram-negativi e sepsi fungine, in particolare nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo trapiantati (Tanideh et al., 2013). Dato l'impatto che le OM possono avere sulla qualità della vita del paziente oncologico e sulla tolleranza ai trattamenti terapeutici (chemio e radioterapia), la prevenzione ed il controllo della sintomatologia correlata assumono grande rilevanza. Varie sono le opzioni farmacologiche: palifermina, FANS topici, cortisonici, benzidamina, amifostina, analgesici topici e sistemici. L'interesse riguardo alle terapie naturali, di supporto ai trattamenti convenzionali ed il marketing sempre crescente, favorito dalla facilità di reperire informazioni attraverso la rete, fa sì che sovente siano gli stessi pazienti a proporre sostanze, per così dire, alternative: ma qual'è la loro reale efficacia? Effetto placebo o controllo del sintomo? Quali indicazioni ci fornisce in merito la ricerca scientifica?



Lo scopo della nostra revisione è valutare l'evidenza scientifica a sostegno di sostanze naturali quali il miele, la propoli, l'aloè quali coadiuvanti della mucosite al cavo orale del paziente in trattamento chemio/radioterapico

QUESITO DI RICERCA



Sostanze naturali come il miele, l'aloè, la propoli sono efficaci per la prevenzione della mucosite al cavo orale durante il trattamento chemioterapico/radioterapico? Possono alleviare il dolore, migliorarne il decorso e ridurre il discomfort del paziente oncologico?

2) REVISIONE DELLA LETTERATURA

PICO (Popolazione/Intervento/Confronto/Outcome)



P: paziente adulto e pediatrico in trattamento chemio/radioterapico



I: terapie naturali (miele, propoli, aloe) + terapie farmacologiche convenzionali



C: terapie farmacologiche convenzionali



O: prevenzione e trattamento della mucosite del cavo orale

DISEGNI DI STUDIO: revisioni sistematiche con o senza meta-analisi, RCT, studi quasi-sperimentali, studi osservazionali

BANCHE DATI: Medline, Embase, Cinhal

KEY WORDS: stomatitis, mucositis, honey, aloe, propolis, chemotherapy, prevention

STRATEGIA DI RICERCA: vedi TABELLA 1 pag. 3



“EVIDENCE TABLE” (descrizione sintetica di ogni studio selezionato): vedi TABELLA 2 pag. 10

TABELLA 1: ricerca bibliografica al 15/10/2015

BD	Parole Chiave	N. Articoli Rilevati	N. Articoli Selezionati	Articoli con citazioni	PDF
MIELE					
Medline	"Stomatitis/prevention and control"[Mesh] AND ("honey"[MeSH Terms] OR "honey"[All Fields]) AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND "2010/08/15"[PDat] : "2015/08/13"[PDat])	5	3	<p>Systematic review and meta-analysis on the use of honey to protect from the effects of radiation-induced oral mucositis. Song JJ, Twumasi-Ankrah P, Salcido R. Adv Skin Wound Care. 2012 Jan;25(1):23-8. doi: 10.1097/01.ASW.0000410687.14363.a3. Review.</p> <p>Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, McCabe MG, Meyer S, Khalid T. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Apr 13;(4):CD000978. doi: 10.1002/14651858.CD000978.pub5. Review.</p>	<p>Song 2012</p> <p>Worthington 2011</p>
Medline	(("stomatitis"[MeSH Terms] OR "stomatitis"[All Fields] OR ("oral"[All Fields] AND "mucositis"[All Fields]) OR "oral mucositis"[All Fields]) AND ("honey"[MeSH Terms] OR "honey"[All Fields])) AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND "2010/08/15"[PDat] : "2015/08/13"[PDat])	13	4	<p>Effects of honey on oral mucositis in patients with head and neck Cancer: A meta-analysis. Cho HK, Jeong YM, Lee HS, Lee YJ, Hwang SH. Laryngoscope. 2015 Mar 16. doi: 10.1002/lary.25233</p> <p>"Coffee plus honey" versus "topical steroid" in the treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomised controlled trial. Raeesi MA, Raeesi N, Panahi Y, Gharaie H, Davoudi SM, Saadat A, Karimi Zarchi AA, Raeesi F, Ahmadi SM, Jalalian H. BMC Complement Altern Med. 2014 Aug 8;14:293. doi: 10.1186/1472-6882-14-293.</p> <p>A randomized placebo-controlled trial of manuka honey for radiation-induced oral mucositis. Hawley P, Hovan A, McGahan CE, Saunders D. Support Care Cancer. 2014 Mar;22(3):751-61. doi: 10.1007/s00520-013-2031-0. Epub 2013 Nov 13.</p> <p>The effect of honey on mucositis induced by chemoradiation in head and neck cancer. Maiti PK, Ray A, Mitra TN, Jana U, Bhattacharya J, Ganguly S. J Indian Med Assoc. 2012 Jul;110(7):453-6.</p>	<p>Cho 2015 (SOLO ABSTRACT)</p> <p>Raeesi 2014</p> <p>Hawley 2013</p> <p>Maiti 2012</p>

Medline				A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of active manuka honey and standard oral care for radiation-induced oral mucositis. Bardy J, Molassiotis A, Ryder WD, Mais K, Sykes A, Yap B, Lee L, Kaczmarski E, Slevin N. Br J Oral Maxillofac Surg. 2012 Apr;50(3):221-6. doi: 10.1016/j.bjoms.2011.03.005. Epub 2011 Jun 1.	Bardy 2012
Embase	'mucositis'/exp OR 'mucositis' AND ('honey'/exp OR honey) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2015]/py	15	0	(7 articoli già reperiti)	
Cinhal	TX honey AND TX mucositis	10	0	(4 articoli già reperiti)	
PROPOLI					
Medline	("mucositis"[MeSH Terms] OR "mucositis"[All Fields]) AND ("drug therapy"[Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "chemotherapy"[All Fields]) AND ("propolis"[MeSH Terms] OR "propolis"[All Fields]) AND (systematic[sb] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Observational Study[ptyp])	2	2	A double blind randomised placebo controlled study of propolis (bee glue) effectiveness in the treatment of severe oral mucositis in chemotherapy treated children. Tomažević T, Jazbec J. Complement Ther Med. 2013 Aug;21(4):306-12. doi: 10.1016/j.ctim.2013.04.002. Epub 2013 May 7. Honey and a mixture of honey, beeswax, and olive oil-propolis extract in treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled pilot study. Abdulrhman M, Elbarbary NS, Ahmed Amin D, Saeid Ebrahim R. Pediatr Hematol Oncol. 2012 Apr;29(3):285-92. doi: 10.3109/08880018.2012.669026.	Tomažević 2013 Abdulrhman 2012
Medline	(("stomatitis"[MeSH Terms] OR "stomatitis"[All Fields] OR ("oral"[All Fields] AND "mucositis"[All Fields]) OR "oral mucositis"[All Fields]) AND ("propolis"[MeSH Terms] OR "propolis"[All Fields])) AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Clinical Trial[ptyp]) AND "2005/09/01"[PDat] : "2015/08/29"[PDat])	5	0		

ALOE					
Medline	("aloe"[MeSH Terms] OR "aloe"[All Fields]) AND ("mucositis"[MeSH Terms] OR "mucositis"[All Fields]) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields])	10	2	<p>Comparative Efficacy of Aloe vera and Benzydamine Mouthwashes on Radiation-induced Oral Mucositis: A Triple-blind, Randomised, Controlled Clinical Trial. Sahebjamee M, Mansourian A, Mohammad MH, Zadeh MT, Bekhradi R, Kazemian A, Manifar S, Ashnagar S, Doroudgar K. Oral Health Prev Dent. 2015;13(4):309-15. doi: 10.3290/j.ohpd.a33091.</p> <p>Phase II double-blind randomized study comparing oral aloe vera versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head-and-neck neoplasms. Su CK, Mehta V, Ravikumar L, Shah R, Pinto H, Halpern J, Koong A, Goffinet D, Le QT. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Sep 1;60(1):171-7.</p> <p>1 documento già reperito (Worthington 2011)</p>	<p>Sahebjamee 2015</p> <p>Su 2004</p>

TABELLA 2: “EVIDENCE TABLE” (descrizione sintetica e valutazione metodologica degli studi selezionati)

FORTE	DISEGNO PICO	CAMPIONE SETTING	TRATTAMENTO	RISULTATI	GRADING (Sign)	COMMENTO
Song 2012	Revisione sistematica con metanalisi Efficacia protettiva del miele per OM	3 RCT 120 pz con HNC trattati con RTE	Trattati: Risciacqui con miele prima, immediatamente dopo e alcune ore dopo la seduta di RTE Controlli: no trattamento per prevenzione OM	Mucosite A favore dei trattati con miele per mucosite severa: RR 0.19; 95% CI, 0.098–0.371, $p < 0.0001$) No eterogeneità ($I^2 = 0\%$; $p = 0.39$). Il rischio complessivo di sviluppare la mucosite è circa l'80% più basso nei trattati con miele	1+	Limiti: numero limitato di studi inclusi per la metanalisi, 2 dei 3 studi con alto rischio di selection bias, per tutti e 3 mancanza di cecità. Risultati promettenti ma studi di bassa qualità metodologica, Evidenza debole per stilare raccomandazioni per la pratica
Worthington 2011	Revisione sistematica Cochrane	131 studi, pazienti neoplastici CHT, RTE o trattamento combinato, vari interventi (34 tipi) per prevenzione OM. 3 RCT per miele (120 pazienti) Adulti con HNC in trattamento radioterapico o radiochemio concomitante 2 RCT per aloe (119 pazienti) Adulti con HNC in trattamento radioterapico	Miele (sciacqui, gargarismi, tocature) prima della seduta radiante, dopo la seduta e a distanza di 6 h vs no trattamento/placebo (soluzione salina) Aloe soluzione 15 ml/3 volte die-20 ml/die per tutta la durata del trattamento radiante vs placebo	Prevenzione delle mucosite A favore del miele Tutte le forme di mucosite: RR = 0.70 (85% CI 0.56 a 0.88, $p = 0.002$) Alta eterogeneità: $\text{Chi}^2 = 10.71$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.005$); $I^2 = 81\%$ Mucosite da moderata a severa: RR = 0.48, (95% CI 0.31 a 0.74, $p = 0.0009$) Alta eterogeneità: $\text{Chi}^2 = 3.95$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.05$); $I^2 = 75\%$ Mucosite severa: RR = 0.26, (95% CI 0.13 a 0.52, $p = 0.0002$). No eterogeneità: Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.01$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.93$); $I^2 = 0.0\%$ Eterogeneità sostanziale tra gli studi A favore dell'aloè RR= 0.74 (95% CI 0.58 a 0.96; $p = 0.02$) ($\text{Chi}^2 = 2.42$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.12$); $I^2 = 59\%$) Eterogeneità sostanziale tra gli studi	1+	Limiti: studi di piccole dimensioni e ad alto rischio di bias. Alta eterogeneità. Revisione estensiva ma l'interpretazione dei risultati non è del tutto coerente. Evidenza debole a favore dell'efficacia preventiva del miele e dell'aloè nei pazienti testa-collo radio/chemioterapici

Cho 2015	<p>Revisione sistematica con metanalisi</p> <p>P: pazienti con HNC in trattamento radioterapico/chemioterapico I: miele C: placebo/nessun trattamento O: OM</p>	<p>9 RCT 476 pazienti</p>	<p>Tattati: miele per via orale Controlli: placebo o nessun trattamento</p>	<p>L'incidenza di OM di grado moderato a severo mucosite e la media del grado di OM durante le prime 3 settimane di terapia sono significativamente più basse nei trattati rispetto ai controlli. Insorgenza di OM significativamente più tardiva nel gruppo miele rispetto al controllo. Per incidenza di colonizzazione microbica e dolore no differenze statisticamente significative tra i due gruppi, incidenza perdita di peso significativamente più bassa nei trattati</p>	SOLO ABSTRACT	
Raeessi 2014	<p>RCT monocentrico doppio cieco</p> <p>Randomizzazione con lista generata dal computer</p> <p>Analisi per protocol</p>	<p>75 pazienti con OM dopo CHT (48% maschi, 52% femmine) Età media: 55,2 aa, range di età: 15-80 anni 3 gruppi</p> <p>Setting: Baqiyatallah University Hospital, Tehran, Iran</p>	<p>Gruppo S (steroidi): sciroppo (600 ml) con 20 ampolle da 8 mg di betametasona Gruppo H (miele): sciroppo (600 ml) con 300 gr di miele Gruppo HC (miele+caffè): sciroppo (600 ml) con 300g di miele + 20 gr di caffè istantaneo</p> <p>Tutti i prodotti dello stesso colore, forma, gusto e confezione; 10 ml ogni 3 ore per 1 settimana. I pz non assumevano altri agenti antinfiammatori durante il periodo di studio</p> <p><u>Valutazione</u> della mucosite: prima del trattamento e dopo 7 gg con Scala WHO + questionario medico creato e validato per questo studio (non disponibile)</p>	<p>Media (STD) grado di severità della mucosite</p> <p>Pre-trattamento Gruppo S 2.52 (0.51) Gruppo H 2.50 (0.51) Gruppo HC 2.67 (0.48) $p=0.517$</p> <p>Post-trattamento Gruppo S 1.43 (0.75) Gruppo H 0.90 (0.65) Gruppo HC 0.38 (0.50) $p<0.001$</p> <p><u>Tutti e 3 i trattamenti riducono in maniera significativa ($p<0.05$) il grado di mucosite dopo 1 settimana di trattamento</u>(riduzione maggiore si ha nel gruppo H+C, seguito dal gruppo H)</p>	1+	<p>Limiti: campione piccolo (<100 pz), manca il gruppo di controllo, sono inclusi pazienti con OM dopo CHT ma il campione non è descritto per tipo di neoplasia e di regime CHT; non sono state fatte analisi per sottogruppi. Nel complesso RCT di modesto livello metodologico.</p> <p>OM del paziente in trattamento chemioterapico può trarre beneficio dalla combinazione di miele e caffè come medicamento alternativo all'uso di steroidi ma i risultati di questo studio difficilmente sono generalizzabili.</p>

Hawley 2013	<p>RCT doppio cieco multicentrico</p> <p>P: paziente con HNC in trattamento RTE</p> <p>I: miele manuka</p> <p>C: placebo</p> <p>O: OM</p> <p>Randomizzazione a blocchi stratificata (per RTE esclusiva e RTE+CHT)</p> <p>Analisi per ITT</p>	<p>81 pazienti (62% RTE e CHT concomitante, Gruppo sperimentale: 81% maschi, età media 56,8 aa</p> <p>Gruppo controllo: 84% maschi, età media 59,5 aa</p> <p>Drop out: 57% dei pz arruolati nei trattati, 52% dei pz arruolati nei controlli</p> <p>Setting: centro oncologico canadese</p>	<p>Trattati: miele manuka 5 ml 4 volte/die per il periodo di trattamento radiante+ ulteriori 7 gg</p> <p>Controlli: placebo in forma di gel 5 ml 4 volte/die per il periodo di trattamento radiante+ ulteriori 7 gg</p> <p>Valutazione con scale RTOG, WHO e Oral Mucositis Assessment Scale</p>	<p>Scala RTOG</p> <p><u>RTOG <3</u></p> <p>Trattati vs controlli: 26 (65 %) vs 23 (56 %)</p> <p><u>RTOG >= 3</u></p> <p>Trattati vs controlli: 14 (35 %) vs 18 (44 %)</p> <p>Non statisticamente significativo</p> <p>Pz nello studio per più di 1 settimana</p> <p><u>RTOG <3</u></p> <p>Trattati vs controlli : 20 (65 %) vs 17 (54 %)</p> <p><u>RTOG >= 3</u></p> <p>Trattati vs controlli : 11 (36 %) vs 16 (46 %)</p> <p>Non statisticamente significativo</p> <p><u>Pz che hanno completato tutte le valutazioni previste (48 pz)</u></p> <p>RTOG >= 3</p> <p>Trattati vs controlli: 52% vs 48%</p> <p>Non statisticamente significativo ($p = 0,7726$)</p> <p>No differenze fra i gruppi</p>	1-	<p>Limiti: campione piccolo (<100), withdrawals $\geq 10\%$.</p> <p>Alto tasso di drop out (57% per trattati, 52% per controlli) legato sia alla nausea da RCT+CHT concomitante, sia al gusto forte e alla consistenza spessa del miele e del placebo. Solo 48 pazienti hanno completato tutte le valutazioni settimanali previste. Lo studio non mostra differenza tra miele e placebo, per i pazienti testa-collo irradiati, ma per la % elevata di drop-out non è possibile tenere conto dei risultati.</p>
Maiti 2012	<p>RCT monocentrico</p> <p>P: pazienti adulti con HNC radiotrattati</p> <p>I: miele</p> <p>C: /</p> <p>O: incidenza mucosite</p> <p>Randomizzazione non descritta</p> <p>Analisi per protocol</p>	<p>55 pazienti con HNC trattati con RTE (2 Cg/die, dose totale 66 Gy)</p> <p>Età media 47.5 anni (range 35–65aa), 78% maschi, 22% femmine</p> <p>Gruppo sperimentale: 28 pz</p> <p>Gruppo controllo: 27 pz</p> <p>Setting: ambulatoriale, India</p>	<p><u>Trattati:</u> 20 ml di miele 15 minuti prima della seduta di RTE, 15 minuti dopo e la quantità simile prima di andare a dormire</p> <p><u>Controlli:</u> nessun intervento</p> <p><u>Valutazione:</u> alla baseline, ogni settimana durante il trattamento, a 3 e a 6 settimane dopo il completamento della RTE (Scala WHO)</p>	<p>C'è stata una significativa riduzione del grado 3 e 4 di mucosite nei pazienti trattati rispetto ai controlli: 18% vs 41% per grado 3; 4% vs 22% per grado 4.</p> <p>Perdita di peso durante il trattamento: nessuna perdita nel 71% dei trattati, nel 22% dei controlli.</p> <p>Il miele ha ritardato la comparsa di mucosite di grado severo circa nell'80% dei trattati, mentre il 63% dei controlli ha sviluppato una OM di grado severo. Comparsa di OM di grado 3: 11 controlli vs 5 trattati</p>	1-	<p>Limiti: non sono state condotte analisi statistiche. Piccola numerosità campionaria (<100)</p> <p>Non descritto tipo di CHT e a quale dose di RTE compare la mucosite. Studio a rischio di bias per mancata cecità.</p> <p>Lo studio suggerisce che il miele può ritardare la comparsa di OM nei pz con HNC durante il trattamento radioterapico ma i risultati sono inconclusivi a causa dei limiti metodologici dello studio</p>
Bardy 2012	<p>RCT doppio cieco</p> <p>P: pazienti con HNC in trattamento con RTE</p> <p>I: miele di Manuka</p> <p>C: nessun intervento</p> <p>O: OM</p>	<p>131 pazienti con HNC</p> <p>Gruppo sperimentale. 64 (83% maschi), età media 59 aa</p> <p>Gruppo controllo: 63 (92% maschi) età media 58 aa</p> <p>Setting: centro oncologico nordest</p>	<p>Trattati: miele di Manuka 20 ml/4 volte die per la durata dello studio</p> <p>Controlli: nessun intervento</p>	<p>Incidenza mucosite</p> <p>No differenze significative tra i gruppi per incidenza di OM di grado 3 e per durata tra i due gruppi</p> <p>Il 98% dei pazienti arruolati ha continuato lo studio per almeno 1 settimana, il 67% per almeno 2 settimane.</p> <p>La compliance allo studio per entrambi i gruppi è stata in media della durata di 2 settimane.</p> <p>L'incidenza di batteri patogeni nei due gruppi è</p>	1-	<p>Limiti: Studio monocentrico; Cattiva qualità della stesura dell'articolo (errori grammaticali che ostacolano la comprensione).</p> <p>Non è specificato se si tratta di RTE esclusiva o se sono stati arruolati anche pazienti in trattamento combinato radio-chemio.</p> <p>Scarsa compliance dei pazienti, per gusto, quantità e formulazione del</p>

	Randomizzazione con lista generata da computer Analisi per protocol	dell'Inghilterra Valutazione con scala RTOG modificata		simile a quella della baseline, vale a dire che i livelli di colonizzazione batterica sono simili a quelli di un cavo orale non irradiato: questo conferma che il miele ha un effetto batteriostatico, che può essere dovuto alle sue proprietà iperosmolari.		miele (preparato molto spesso): compliance media solo di 2 settimane (metà della durata dello studio per ogni paziente arruolato), intervento difficilmente sostenibile nella pratica quotidiana. I risultati di questo studio non concordano con quelli di altri studi simili. La cattiva qualità metodologica dello studio non consente di trarre alcuna evidenza
Tomaževi č 2013	RCT in doppio cieco monocentrico Randomizzazione non descritta Analisi per protocol	40 bambini con patologia neoplastica Età: 1-19 anni, 50% maschi Setting: reparto di oncematologia , ospedale universitario pediatrico, Slovenia	Trattati: propoli 0.38 gr 2 volte/die (mattino e sera) Controlli.: placebo 2 volte/die (mattino e sera) Valutazione del cavo orale 2 volte/settimana con Eilers Oral Assessment Guide (OAG) modificata durante il ricovero. Follow up di 6 mesi	Incidenza e durata OM di grado severo Trattati vs controlli: 42% vs 48%, risultato non statisticamente significativo, no differenze tra I gruppi Durata OM di grado severo Trattati vs controlli: 42% vs 48%, risultato non statisticamente significativo, no differenze tra I gruppi	1-	Limiti: campione piccolo Withdrawals ≥ 10% Dubbia validità delle misurazioni, gruppi non omogenei per tipo di neoplasia, risultati non generalizzabili. Gli autori non raccomandano l'uso della propoli nel trattamento della mucosite severa.
Abdulrhman 2012	RCT di fase II in aperto Assegnazione randomizzata (primi 2 pazienti al gruppo A, i 2 seguenti al gruppo B, i 2 seguenti al gruppo C, i 2 seguenti al gruppo A...) No perdite al follow-up, analisi per tutti i pz arruolati	90 pazienti pediatrici con LLA, trattati con methotrexate e con OM di grado 2-3 (scala NCI-CTC). 2-18 anni, età media 9.9 aa, 63% maschi 3 gruppi di 30 pz	-Gruppo A (miele 0.5 g /kg (max 15 g) applicazione topica sulla mucosa del cavo orale + igiene orale routinaria 3 volte/die -Gruppo B (mistura 4:2:1 di miele+ propoli e olio di oliva +cera vergine) 0.25 g/kg (max 5 g) + igiene orale routinaria 3 volte/die -Gruppo C (gruppo di controllo) benzocaine 7.5% gel. + igiene orale routinaria 3 volte/die Tutti i pazienti sono stati trattati per 10 gg o fino alla guarigione	Durata della degenza <u>Per pazienti con mucosite di grado 2 (moderata)</u> Gruppo A 3.6 ± 0.8, Gruppo B 4.2 ± 0.7 Gruppo C 4.6 ± 0.9 (p < 0.05), riduzione della durata nel gruppo "miele" vs gruppo "mistura" vs "controllo" <u>Per pazienti con grado 3 (grave)</u> risultato non significativo, no differenze tra i gruppi (p = 0.6). Tempi di guarigione Per gruppo A e gruppo B guarigione più rapida rispetto ai controlli (p < 0.01). Il gruppo "miele" guarisce più velocemente del gruppo "mistura" (p = 0.0056; π 81.9%). e del gruppo "controlli" (p = 0.005; π 96.2%)	1+	Limiti: campione piccolo, meno di 100 pazienti, no cecità per ricercatori e pazienti, campione selezionato (solo pediatrici) Non ci sono informazioni su come è gestita la mucosite nel gruppo di controllo, nè su altri trattamenti per il dolore correlato. Nei bambini con LLA in CHT con mucosite di grado moderato riduzione della durata della degenza. Tempi di guarigione più rapidi rispetto alla benzocaina. La superiorità del solo miele topico rispetto alla mistura può essere correlato alla maggiore quantità utilizzata e alla sua migliore distribuzione nella cavità orale.

Su 2004	RCT doppio cieco di fase II monocentrico Randomizzazione con modalità "biased coin" No perdite al follow-up, analisi per tutti i pz arruolati	58 pazienti con HNC in trattamento con RTE Gruppo sperimentale: 28 pz Gruppo controlli: 30 pz Setting: centro di radioterapia USA	Trattati: soluzione con il 94.5% di aloe vera 20 ml 4 volte/die durante tutto il periodo della RTE Controlli: placebo (acqua al posto dell'aloë, stesso gusto e stessa consistenza)	Mucosite grado 2-3 Trattati 82% vs 93% p=0.39, differenza non statisticamente significativa. Score per scala QOL a favore dei trattati ma differenze non significative.	1+	Limiti: lo studio ha arruolato la metà del numero di pazienti previsto dal calcolo della numerosità campionaria (117 pz), bassa potenza Gli autori concludono che l'aloë non migliora oggettivamente la mucosite del cavo orale del paziente irradiato nel distretto testa-collo, nè modifica significativamente la QOF. Risultati dello studio non significativi.
---------	--	---	--	--	----	--

OM (oral mucositis) = mucosite del cavo orale

HNC (head & neck cancer)= tumore testa-collo

CI (confidence interval) = intervallo di confidenza

ITT (intention to treat) = analisi per intenzione di trattamento

STD (standard deviation) = deviazione standard

RR (relative risk) = rischio relativo

π = potenza statistica

NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) = criteri di valutazione della tossicità

Scala RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) = scala di valutazione del grado di mucosite

RTE = radioterapia esterna

CHT = chemioterapia

LLA = leucemia linfoblastica acuta

TABELLA 3: sintesi delle evidenze			
Categoria (Livello)	N° fonti	Valutazione complessiva Qualità	Sintesi dei risultati delle evidenze (livello)
Livello 1 (studi sperimentali) <ul style="list-style-type: none"> • Revisioni sistematiche di RCT con senza meta-analisi • RCT 	9	1+: 5 studi 1-: 4 studi	<p>Evidenza debole a favore dell'efficacia preventiva del miele (sciacqui, gargarismi, tocature) nei pazienti testa-collo radio/chemioterattati</p> <ul style="list-style-type: none"> • tutte le forme di mucosite: RR = 0.70 (85% CI 0.56 a 0.88, p = 0.002 I² =81%) • mucosite severa: RR 0.19; 95% CI, 0.098–0.371, p<0.000, I² = 0%) • da moderata a severa: RR = 0.48, (95% CI 0.31 a 0.74, p = 0.0009 I² =75%) (LIVELLO B) <p>La combinazione di miele e caffè in forma di soluzione/sciroppo utilizzata come medicamento alternativo all'uso di steroidi riduce in maniera significativa (p< 0.001) dopo 1 settimana di trattamento il grado di severità della mucosite orale nei pazienti in chemioterapia (LIVELLO B)</p> <p>Nei bambini con LLA in CHT (methotrexate) e mucosite orale di grado moderato, l'applicazione topica di miele sulla mucosa del cavo orale + igiene orale routinaria 3 volte/die riduce la durata della degenza rispetto al trattamento con benzocaina: 3.6 g.± 0.8, Gruppo B 4.2g. ± 0.7 Gruppo C 4.6g. ± 0.9 (p < 0.05). Nei pazienti con mucosite grave risultati non significativi (p = 0.6). Tempi di guarigione più rapidi sia con il miele sia con la mistura a base di miele, olio di oliva, propoli e cera d'api rispetto al trattamento con benzocaina (p < 0.01); maggiore effetto del miele rispetto alla mistura (p = 0.0056) (LIVELLO B)</p> <p>Evidenza debole a favore dell'efficacia preventiva di soluzione a base di aloe nei pazienti testa-collo radio/chemioterattati: RR= 0.74 (95% CI 0.58 a 0.96; p = 0.02 I² =59%); per mucosite grado 2-3: 82% vs 93% p=0.39 (LIVELLO B)</p>
Livello 2 (studi quasi-sperimentali) <ul style="list-style-type: none"> • Revisioni sistematiche di studi osservazionali (coorte, caso-controllo) • Studi coorte • Studi caso-controllo • Studi non randomizzati 	/	/	
Livello 3 (studi descrittivi) <ul style="list-style-type: none"> • Studi descrittivi • Case report • Serie di casi 	/	/	
Livello 4 Consenso formale di opinioni di esperti	/	/	

3) DISCUSSIONE

Gli studi primari e i trials inclusi nelle 3 revisioni sistematiche che la nostra ricerca bibliografica ci ha permesso di reperire sono accumulati da una caratteristica comune, bassa qualità metodologica. Nei pazienti con cancro del distretto testa-collo in trattamento radioterapico l'impiego di risciacqui a base di miele eseguiti prima, immediatamente dopo e ad alcune ore di distanza dalla seduta di radioterapia sembrano ridurre in maniera considerevole il rischio di sviluppare una mucosite del cavo orale di grado severa (Song 2012) ma l'evidenza è debole.

La corposa revisione Cochrane (Worthington 2011) prende in esame 34 tipologie di interventi non farmacologici di supporto ai pazienti oncologici, radio e chemioterapizzati, per la prevenzione della mucosite orale: anche in questo studio è riportata una riduzione del rischio (30%) statisticamente significativa della mucosite in ogni stadio a favore del miele nei pazienti testa-collo in trattamento radioterapico o radio-chemio combinato, ma il pooling dei risultati è stato fatto per soli 3 studi, di piccola numerosità, a rischio di bias e, soprattutto, caratterizzati da alta eterogeneità, per cui l'evidenza che ne deriva è debole, anche in questo studio, per trarne una forte raccomandazione per la pratica.

Per la revisione sistematica di Cho del 2015 non è stato possibile reperire il full-text e questo non ci ha consentito di valutare la metodologia con la quale sia stata condotta: per la stessa tipologia di paziente, con cancro del distretto superiore trattato con chemio e radioterapia, i risultati sono significativamente a favore del miele ma i dati statistici non vengono riportati. Il trial di Raessi riporta una moderata evidenza a favore della combinazione di miele in sciroppo e polvere di caffè istantaneo rispetto al betametassone per via orale già dopo una settimana di trattamento: lo studio è di piccole dimensioni, manca l'analisi statistica per sottogruppi, gli arruolati sono pazienti che hanno sviluppato mucosite orale post chemio ma accomuna neoplasie e regimi terapeutici diversi, motivo per cui i risultati a cui perviene difficilmente possono essere generalizzati.

L'unico studio condotto interamente su pazienti pediatrici con leucemia linfatica acuta riporta beneficio dell'utilizzo del miele per mucosite di grado moderato, rispetto al gel a base di benzocaina, sia per una più rapida guarigione, sia per un più breve degenza. Ai trials di Hawley, Maiti e Bardy, abbiamo assegnato un grading negativo e, di conseguenza, non abbiamo tenuto conto dei risultati che riportavano. Per l'utilizzo della propoli è stato reperito uno studio sloveno (Tomažević 2013) che non riporta alcuna evidenza, data la bassa qualità di conduzione.

La revisione Cochrane di Worthington prende in esame anche l'impiego dell'aloè assunta 3 volte al giorno durante tutto il periodo di radioterapia e conclude che l'evidenza a sostegno del suo utilizzo ai fini preventivi della mucosite orale è debole; lo studio di Su non dimostra l'efficacia della soluzione di aloè nei pazienti testa-collo radioterapizzati: con ogni probabilità, la bassa potenza dello studio non ha consentito di ottenere la significatività dei risultati.

La letteratura scientifica relativa al nostro quesito è caratterizzata da piccoli studi, di discutibile conduzione e svolti, per lo più, in setting non facilmente comparabili ai nostri. In generale, seppure con moderata evidenza, il trend è a favore dell'impiego del miele, così come dell'aloè, per la quale la prova di efficacia è assai modesta.

Un potenziale problema con l'uso del miele nei pazienti con HNC trattati con radioterapia può essere il potenziale effetto cariogenico, dovuto alla xerostomia, anche se l'uso è limitato al breve periodo del trattamento radiante. Il rationale per cui gli studi sono svolti in massima parte in aree geografiche a prevalenza musulmana deriva dal fatto che il mondo occidentale, a prevalenza cristiana, non attribuisce al miele il medesimo significato, vedi i poteri di guarigione che trovano fondamento in precisi riferimenti del Corano. Il nostro lavoro conclude che l'utilizzo del miele nel

paziente oncologico, nello specifico il testa-collo in terapia radiante, può coadiuvare l'insorgenza del processo ed il controllo della mucosite del cavo orale, così come l'impiego dell'aloë; l'innocuità e la gradevolezza degli interventi, unitamente alla loro facile reperibilità, al loro minimo costo ed estrema facilità d'impiego, giustificano il loro utilizzo anche a fronte di una debole prova di efficacia.

4) PUNTI DI BUONA PRATICA CLINICA



1 Il miele somministrato con sciacqui, gargarismi o puro per tocature, prima, dopo e ad alcune ore dalla seduta di radioterapia, può essere utile per il controllo ed avere efficacia preventiva della mucosite del cavo orale del paziente con neoplasia del distretto testa-collo (Livello di evidenza B)

2 Per la prevenzione ed il controllo della mucosite del cavo orale del paziente neoplastico l'impiego di prodotti a base di propoli è irrilevante (Livello di evidenza B)

3 I pazienti pediatrici affetti da leucemia linfatica acuta sottoposti a trattamento chemioterapico con methotrexate, possono trarre beneficio dall'applicazione topica di miele al cavo orale combinata ad una regolare e corretta igiene dopo i pasti principali, in luogo di prodotti a base di benzocaina: il miele puro sembra promuovere una più rapida guarigione della mucosite orale di grado moderato/grave rispetto all'utilizzo di prodotti a base di benzocaina (Livello di evidenza B)

4 Nei pazienti affetti da carcinoma testa/collo sottoposti a trattamento radioterapico o radio-chemio combinato, in aggiunta ai trattamenti farmacologici convenzionali, l'utilizzo di prodotti a base di aloë come coadiuvanti per la prevenzione della mucosite del cavo orale, pure sostenuto da debole evidenza, non è sconsigliato (Livello di evidenza B)

5) BIBLIOGRAFIA

- Dearholt & Dang 2012, "Johns Hopkins Evidence-based practice: models and guidelines" Second Edition
- <http://joannabriggs.org/>
- RCN 2003 *Standards for Infusion Therapy*. Royal College of Nursing, London
- Song JJ, Twumasi-Ankrah P, Salcido R. *Systematic review and meta-analysis on the use of honey to protect from the effects of radiation-induced oral mucositis*. *Adv Skin Wound Care*. 2012 Jan. 25(1):23-8.
- 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 Syst Rev*. 2011 Apr. 13;(4):CD000978.
- Cho HK, Jeong YM, Lee HS, Lee YJ, Hwang SH. *Effects of honey on oral mucositis in patients with head and neck Cancer: A meta-analysis*. *Laryngoscope*. 2015 Mar 16.
- Raessi MA, Raessi N, Panahi Y, Gharaie H, Davoudi SM, Saadat A, Karimi Zarchi AA, Raessi F, Ahmadi SM, Jalalian H. *"Coffee plus honey" versus "topical steroid" in the treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomised controlled trial*. *BMC Complement Altern Med*. 2014 Aug. 8;14:293
- Hawley P, Hovan A, McGahan CE, Saunders D. *A randomized placebo-controlled trial of manuka honey for radiation-induced oral mucositis*. *Support Care Cancer*. 2014 Mar;22(3):751-61.
- Maiti PK, Ray A, Mitra TN, Jana U, Bhattacharya J, Ganguly S. *The effect of honey on mucositis induced by chemoradiation in head and neck cancer*. *J Indian Med Assoc*. 2012 Jul;110(7):453-6.
- Bardy J, Molassiotis A, Ryder WD, Mais K, Sykes A, Yap B, Lee L, Kaczmarek E, Slevin N. *A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of active manuka honey and standard oral care for radiation-induced oral mucositis* *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Apr; 50(3):221-6.

- ☞ Tomažević T, Jazbec J. *A double blind randomised placebo controlled study of propolis (bee glue) effectiveness in the treatment of severe oral mucositis in chemotherapy treated children*. Complement Ther Med. 2013 Aug;21(4):306-12.
- ☞ Abdulrhman M, Elbarbary NS, Ahmed Amin D, Saeid Ebrahim R. *Honey and a mixture of honey, beeswax, and olive oil-propolis extract in treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled pilot study*. Pediatr Hematol Oncol. 2012 Apr;29(3):285-92.
- ☞ Sahebjamee M, Mansourian A, Mohammad MH, Zadeh MT, Bekhradi R, Kazemian A, Manifar S, Ashnagar S, Doroudgar K. *Comparative Efficacy of Aloe vera and Benzylamine Mouthwashes on Radiation-induced Oral Mucositis: A Triple-blind, Randomised, Controlled Clinical Trial*. Oral Health Prev Dent. 2015;13(4):309-15.
- ☞ Su CK, Mehta V, Ravikumar L, Shah R, Pinto H, Halpern J, Koong A, Goffinet D, Le QT. *Phase II double-blind randomized study comparing oral aloe vera versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head-and-neck neoplasms*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Sep 1;60(1):171-7
- ☞ <http://www.evidencebasednursing.it/homepage1.htm>
- ☞ <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>
- ☞ <http://joannabriggs.org/>
- ☞

6) GRUPPO DI LAVORO

Infermiera Chiara Nardi Oncologia -Ematologia

email: chia_cn@libero.it

Coordinatore Infermieristico Dr.ssa Serena Frassini Direzione Dipartimento IOTR

email: serena.frassini@ospedalimarchenord