
Cytostatikabehandling og mundhulen

OLAV J. BERGMANN OG MATS JONTELL

Antallet af kræfttilfælde har været stigende inden for de sidste årtier. Som eksempel viser den seneste samlede opgørelse fra Danmark (1996) ca. 28.000 nye tilfælde. De tilsvarende tal var 17.000 i 1971 og 27.000 i 1993. Denne incidensstigning skyldes dels en øget befolkningsandel af ældre, dels en øget diagnostisk indsats.

Anvendelsen af forskellige udokumenterede eliksirer til behandling af kræft har været kendt i århundreder. Kemoterapiens æra, som vi kender den i dag, tog dog sin begyndelse umiddelbart efter 2. Verdenskrig, hvor man i USA først på Yale University med nogen succes anvendte kvælstofsennepsgas til lymfeknudekræft, og kort tid senere Sidney Farber i Boston anvendte folinsyreantagonister – forløberne til det i dag meget anvendte metotrexat – til akut lymfoblastær leukæmi hos børn.

Intensiv cytostatikabehandling er nu blevet en etableret behandlingsform ved stadig flere kræftformer. Det odontologiske perspektiv er at søge at forhindre orale infektioner i at opstå under selve cytostatikabehandlingen samt at bedømme og behandle eventuelle skader efter en gennemført cytostatikabehandling¹.

Formålet med denne artikel er dels alment at forklare, hvorledes cytostatika virker, dels specielt at redegøre for de odontologiske aspekter omkring cytostatikabehandling.

Cytostatika og deres virkningsmekanisme

Der findes i dag ca. 60 forskellige cytostatika. Flertallet af cyto-

statika virker enten på cellens DNA eller på selve celledelingsprocessen. Virkningen på DNA er oftest direkte enten i form af kovalent eller non-kovalent binding til DNA-molekylet (alkylerende cytostatika og antibiotika) eller indirekte ved metabolisk blokade af fx folinsyre, som er nødvendig for DNA-syntesen (antimetabolitter). Med hensyn til cytostatikas påvirkning af celledelingsprocessen (antimitotika) er der karakteristisk tale om binding til mikrotubuli, som udgør en vigtig del af cellens cytoskelet.

Et helt grundlæggende problem ved anvendelsen af cytostatika er, at der som hovedregel mangler metaboliske og cellekinetiske forskelle mellem normale celler og kræftceller. Derfor virker cytostatika uspecifikt, altså også på normale celler, og effekten må bero på kvantitative forskelle mellem den maligne celle og den normale celle – fænomenet kaldes *relativ selektivitet*. Dette indebærer generelt set en ofte lille forskel mellem det, der skal til for at dræbe syge celler, og den dosis, der virker toksisk på normale celler – det såkaldte *terapeutiske indeks*.

Helbredelse forudsætter, at alle kræftceller udryddes. Selv et meget lille antal tilbageværende celler kan forårsage et recidiv. Skal man så ved cytostatikabehandling dræbe alle syge celler? Dette ved man ikke meget om. Selv om det er vist, at der på forsøgsdyr kan udvikles leukæmi ved tilførsel af kun én leukæmicelle, skønner man hos mennesket, at man tilsyneladende kan „nøjes“ med at nå ned på et antal kræftceller mellem 100 og 10.000, hvorefter kroppen selv kan dræbe resten af cellerne. Denne vurdering er dog yderst usikker².

Når behandlingen sættes ind, er antallet af kræftceller ofte meget stort. Man skønner – oprindelig ud fra studier på børn med akut lymfoblastær leukæmi – at det antal, der skal til for at dræbe et menneske, er i størrelsesordenen 10^{12} , hvilket svarer til ca. 1 kg tumorceller². Tilsvarende regner man med, at der skal være ca. 10^9 celler, hvilket svarer til 1 g, før man kan erkende tumoren klinisk².

Når man indgiver et cytostatikum, er princippet, at der hver gang dræbes en bestemt procentdel af tumorcellerne; dette kaldes *log kill kinetik*². Man regner med, at en for legemet tolerabel



Figur 1. Hvide belægnings på processus alveolaris og palatum durum hos 60-årig patient med akut myeloid leukæmi under cytostatikabehandling. Cytopatologisk undersøgelse af skraber fra belægningerne viste forekomst af candida-pseudohyfer. Dyrkning viste vækst af *Candida albicans*.



Figur 2. Sår på palatum durum hos en 28-årig patient med akut myeloid leukæmi under cytostatikabehandling. Såret skyldtes primært infektion med herpes simplex virus type 1 (bekræftet ved dyrkning). Såret var efterfølgende blevet sekundært inficeret med *Candida albicans* (bekræftet ved skraber og dyrkning).

dosis svarer til et tumorcelledrab på 4 dekader. Dette betyder, at cytostatikabehandling nødvendigvis vil omfatte flere kure – og med mindst muligt interval. Intervallets længde (ofte 3-4 uger) skal tilgodeses, at de normale celler skal kunne nå at rehabilitere sig mellem behandlingerne, men samtidigt skal der tages højde for, at eventuelle tilbageværende kræftceller kan udvikle resistens over for det anvendte cytostatikum. Denne risiko som følge af bl.a. mutationer bliver større i takt med antallet af celledelinger og afspejler kræftcellers relativt store genetiske instabilitet.

Cytostatikas påvirkning af mundslimhinden

Der kan under cytostatikabehandling optræde forandringer i mundslimhinden. Forandringerne omfatter især belægnings (Figur 1), erytem og sår (Figur 2). Incidensen af mucositis afhænger af det anvendte cytostatikums art og dosis, men er hyppigst (af

størrelsesorden 75%) ved behandling af højmaligne blodsygdomme (herunder især akut leukæmi).

De beskrevne forandringer kaldes ofte under ét for oral mucositis. Dette udtryk er imidlertid dårligt defineret. Årsagen hertil er usikkerhed omkring ætiologien og patogenesen bag forandringerne. Dette gælder specielt med hensyn til at differentiere mellem direkte cytostatikatoksicitet på slimhinden og infektioner.

Eksistensen af direkte cytostatikatoksicitet kendes fra dyreforsøg, hvor det er vist, at cytostatika i sig selv kan medføre atrofi af slimhindens epitel og kan føre til degenerative forandringer af det underliggende bindevæv³. Derimod vil cytostatika ikke i sig selv føre til sårudvikling⁴. En endelig afklaring af betydningen af den direkte cytostatikatoksicitet må afvente igangværende undersøgelser med den såkaldte keratinocyte growth factor (KGF). Disse undersøgelser skal vise, hvorvidt forekomsten af oral mucositis kan påvirkes ved forinden at fortykke slimhindeepitelet gennem en forbehandling med KGF.

Infektioners mulige betydning som årsag til oral mucositis er veldokumenteret. Således synes en under cytostatikabehandling optrædende opkoncentration af orale mikroorganismer i saliva at have en patogenetisk betydning for fremkomst af akutte bakterielle og mykotiske infektioner³ og fremkomst af herpes simplex virus (HSV) at have betydning for opståen af mundhulesår³. Med hensyn til sidstnævnte er det vist hos patienter med akut leukæmi i cytostatikabehandling, at profylaktisk behandling med acyclovir (400 mg peroralt x 2 dgl.) kan reducere den samlede forekomst af slimhidesår med en faktor 2,5 og herunder, at slimhidesår uden for den bløde gane stort set kan elimineres⁵.

Alt i alt kan slimhindeforandringer under cytostatikabehandling skyldes såvel cytostatikatoksicitet som infektion – den relative betydning af hver af disse må afvente igangværende undersøgelser over især den mulige forebyggende effekt af KGF. Forholdet har dog den konsekvens ved behandling af mucositis, at man differentialdiagnostisk hver gang må udelukke en infektiøs årsag

til de forandringer, der konstateres. Dette indebærer, at man i tilfælde af belægninger må udelukke gærsvampeinfektion, at man i tilfælde af erytem må udelukke gærsvampeinfektion og bakteriel infektion, og endelig at man ved sår ud over bakteriel infektion og gærsvampeinfektion må udelukke infektion med HSV.

Cytostatikas langtidseffekter på orale væv

Efter den afsluttede kemoterapi er spørgsmålet, om cytostatikabehandlingen har påvirket de orale væv permanent. Skader på tænder og de omgivende væv kunne få konsekvenser i form af et øget behandlingsbehov og derigennem øgede omkostninger til tandbehandlingen. Der findes imidlertid ikke videnskabeligt belæg for, at cytostatika medfører sådanne negative bivirkninger.

Cariesudvikling vil naturligvis kunne påvirkes af nedsat spyttsekretion og mulige forskydninger i bakteriefloraen. Der findes dog ingen holdepunkter for, at patienter, som gennemgår cytostatikabehandling, viser en øget cariesforekomst⁶. Den begrænsede periode, hvori patienten får tilført cytostatika, synes således ikke at være tilstrækkelig til at udvikle cariesskader af klinisk betydning. En øget forekomst af caries hos enkelte patienter skyldes derfor næppe en direkte cytostatikaeffekt men snarere andre faktorer så som besvær med at opretholde en optimal mundhygiejne på grund af en påvirket almenstilstand. Andre behandlingsformer, der anvendes i kombination med cytostatika, som fx strålebehandling, kan også medføre en nedsat spyttsekretionshastighed og dermed en øget cariesrisiko. Den foreliggende litteratur herom er dog ikke entydig.

Langtidseffekter af cytostatikabehandling på de parodontale væv er ufuldstændigt belyst. Enkelte studier tyder på, at de parodontale væv ikke påvirkes negativt af cytostatikabehandling, såfremt en god mundhygiejne opretholdes⁷.

Et manglende videnskabeligt belæg for, at cytostatikabehand-

ling medfører permanente skader på spytkirtler, tænder og omgivende væv, er årsagen til, at der i de skandinaviske lande ikke findes konsensus med hensyn til økonomisk erstatning i forbindelse med tandbehandling efter cytostatikabehandling. I Danmark har man i Sundhedsministeriets sidst udkomne Bekendtgørelse om tandpleje (marts 2001) i kapitel 7, §21 indført, at der kan gives økonomisk støtte til tandpleje af kræftpatienter, hvis det kan dokumenteres, at cytostatikabehandlingen har været årsag til tandproblemerne.

Tandlægens rolle forud for cytostatikabehandling

Cytostatikabehandling indebærer som bivirkning en temporær knoglemarvssuppression med mulig fremkomst af granulocytopeni, trombocytopeni og anæmi. Varigheden heraf afhænger af grundsygdom og cytostatikaregime. Er størst ved akut myeloid leukæmi i (2-3 uger) og indtræder fra og med 7-10 dage efter påbegyndt cytostatikabehandling. Granulocytopeni vil ved fald til under en fjerdedel af det normale, dvs. til under 0,5 mia/l, indebære en eksponentielt stigende risiko for opståen af svære infektioner⁸. Dette er baggrunden for spørgsmålet om oral fokussanering forud for påbegyndelse af cytostatikabehandling.

Den videnskabelige dokumentation er begrænset, når det gælder retningslinier for eliminering af orale infektionsfoci forud for påbegyndelse af cytostatikabehandling⁹. Tilgængelig litteratur er først og fremmest baseret på kasuistikker og dermed empiri. Tendensen er dog, at radikale behandlinger med omfattende tandekstraktioner bliver erstattet af konservative behandlingsstrategier. Betydningen af at minimere risikoen for bakteræmi som følge af parodontale infektioner inklusive perikoronitter betragtes dog fortsat som værende vigtig, hvorimod risikoen for bakteræmi som følge af kroniske endodontiske infektioner synes mindre.

Baggrunden herfor er, at gingivitis ved to prospektive undersøgelser blev identificeret som det hyppigste fokus for septikæmi hos leukæmipatienter i cytostatikabehandling³.

En eventuel kirurgisk, parodontal eller endodontisk behandling bør af hensyn til infektions- og blødningsrisiko hele primært, inden patienten som led i cytostatikakuren når sit knoglemarvs-nadir med granulocytværdier under 1,0 mia/l (nedre normalgrænse: 2,0 mia/l) og trombocytantal under 20 mia/l (nedre normalgrænse: 150 mia/l). I praksis indebærer dette, at behandlingen bør gennemføres senest ti dage, inden de lave værdier opnås, hvilket igen vil sige umiddelbart før påbegyndt kemoterapi. Såfremt dette ikke kan lade sig gøre, bør man afstå fra radikal behandling og kun udføre lokalbehandling med det formål at forbedre mundhygiejnen. Det øvrige dentale behandlingsbehov kan i reglen udskydes til det tidspunkt, hvor patientens knoglemarvsfunktion er restitueret efter cytostatikabehandlingen, dvs. ca. 28 dage efter behandlingsstart. Såfremt der skulle opstå en akut opblussen af dentale infektioner under cytostatikabehandlingens knoglemarvs-nadir umuliggør dette ikke en gennemførelse af tandekstraktion¹⁰.

Odontologisk behandling sker sædvanligvis under antibiotikadække og altid i samråd med medicinske kolleger. Ekskavering af caries gennemføres kun, såfremt der foreligger en risiko for et endodontisk problem. Endodontisk behandling er i denne sammenhæng sjældent indiceret og gennemføres kun i tilfælde af akut infektion. Traumeeliminering gennem tilslibning af tænder og fyldningsmateriale er ukomplicerede indgreb, som kan forhindre opståen af slimhindsår, som udover et blødningsproblem indebærer en øget risiko for udvikling af bakterieæmi.

Nytten af odontologisk behandling skal altid vægtes mod det psykiske traume, som først og fremmest ekstraktioner indebærer. Den medicinske diagnose kommer som et chok for patienten. En ekstraktion af en eller flere tænder kan i den situation indebære en øget psykisk belastning, som kan forværre patientens situation yderligere.

Tandlægens rolle under cytostatikabehandling

Under cytostatikabehandling udgør mucositis, herunder orale slimhindeinfektioner og blødninger, de hyppigste mundhulekomplikationer. Særligt betydningsfulde er de akutte orale infektioner, som i prospektive studier er estimeret til at være årsagen til septikæmi hos hæmatologiske patienter i op til 30% af tilfældene³. Da septikæmi som nævnt hyppigst er associeret til parodontale infektioner hos disse patienter, er tiltag for at optimere og vedligeholde den parodontale tilstand forud for og under cytostatikabehandlingen væsentlig.

Regelmæssig mundskylning med klorhexidin har ikke i sig selv nogen dokumenteret effekt. Derimod kan klorhexidin forlænge og dermed opretholde resultatet af en tandrensning med fjernelse af bløde og hårde tandbelægninger, der er gennemført før cytostatikabehandlingen³. Baggrunden for dette er det biologisk set noget overraskende, at mekanisk fjernelse af plak og tandsten kan resultere i heling af gingivitis trods svært kompromitteret sårheling som følge af udtalt granulocytopeni³.

I perioden med svær granulo- og trombocytopeni kan man i reglen – eventuelt som alternativ til mundskylning med klorhexidin efter forudgående mekanisk plak- og tandstensfjernelse – gennemføre tandbørstning med atraumatisk teknik suppleret med daglige NaF-skylninger (0,05%). Betydningen heraf som cariesprofylakse er dog udokumenteret.

Tandlægens rolle i forbindelse med diagnostik af slimhindelidelser under cytostatikabehandlingen er omtalt tidligere. Mucositis eller andre infektioner indebærer ofte udtalte smerter og kompromitteret væske- og fødeindtagelse, hvorfor systemisk smertebehandling og ernæringsterapi undertiden er nødvendig i samarbejde med de medicinske kolleger.

I undersøgelser af patienternes egne negative oplevelser af cytostatikabehandling rangstilles mundtørhed og smagsforstyrrelser meget højt. Specielt synes mindsket salivsekretionshastig-

hed sammen med forskydninger i mundhulefloraen i form af en øget andel af stafylokokker og enterokokker at bidrage til den ændrede smagsoplevelse.

Flere undersøgelser viser, at salivsekretionshastigheden mindskes forbigående under cytostatikabehandling (3). Mundtørheden påvirker livskvaliteten væsentligt, og tandlæger og tandplejepersonale bør derfor kunne informere patienten og sygeplejepersonalet om, hvorledes de negative effekter af mundtørheden kan afhjælpes.

LITTERATUR

- 1 Jontell M, Koch G. Odontologisk omhändertagande av immunsupprimerade patienter. Örebro: Svensk Sjukhustandläkerförening, 1995.
- 2 Hande KR. Principles and pharmacology of chemotherapy. I: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Parakevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. Wintrobe's clinical hematology. 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999:2076-101.
- 3 Bergmann OJ. Oral infections in haematological patients. Pathogenesis and clinical significance. Disputats. København: Lægeforeningens forlag, 1991.
- 4 Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998;34:39-43.
- 5 Bergmann OJ, Ellermann-Eriksen S, Mogensen SC, Ellegaard J. Acyclovir given as prophylaxis against oral ulcers in acute myeloid leukaemia: randomised, double blind, placebo controlled trial. *Br Med J* 1995;310:1169-72.
- 6 Dallhof G, Bagesund M, Ringden O. Impact of conditioning regimens on salivary function, caries-associated microorganisms and dental caries in children after bone marrow transplantation. A 4-year longitudinal study. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20:479-83.
- 7 De Beule F, Bercy P, Ferrant A. The effectiveness of a preventive regimen on the periodontal health of patients undergoing chemotherapy for leukemia and lymphoma. *J Clin Periodontol* 1991;18:346-7.

- 8 Schimpff SC. Infections in the cancer patient – diagnosis, prevention, and treatment. I: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995;2666-75.
- 9 Greenberg MS. Prechemotherapy dental treatment to prevent bacteremia. NCI Monogr 1990;71:49-50.
- 10 Williford SK, Salisbury PL 3rd, Peacock JE Jr, Cruz JM, Powell BL, Lyerly E, Capizzi RL. The safety of dental extractions in patients with hematologic malignancies. J Clin Oncol 1989;7:798-802.

Yderligere litteraturhenvisninger kan fås ved henvendelse til forfatterne.