



**Karolinska  
Institutet**



# MUCOSIT

**Karin Garming Legert**

Oral Medicin vid avd. för Käkkirurgi  
Instutionen för Odontologi  
Karolinska Institutet

# Komplikationer efter högdosbehandling med cytostatika och/eller strålning

Akuta

Kroniska

# Kroniska orala komplikationer

- 78% av barn som behandlas för cancer blir “långtidsöverlevare”
- 65% av alla HSCT sjukdomsfri överlevnad > 5 år efter HSCT
- Är relaterade till:
  - Sjukdom
  - Behandling
  - Immunologiska reaktioner

# Kroniska orala komplikationer

60-100% Dahllöf et al 1990

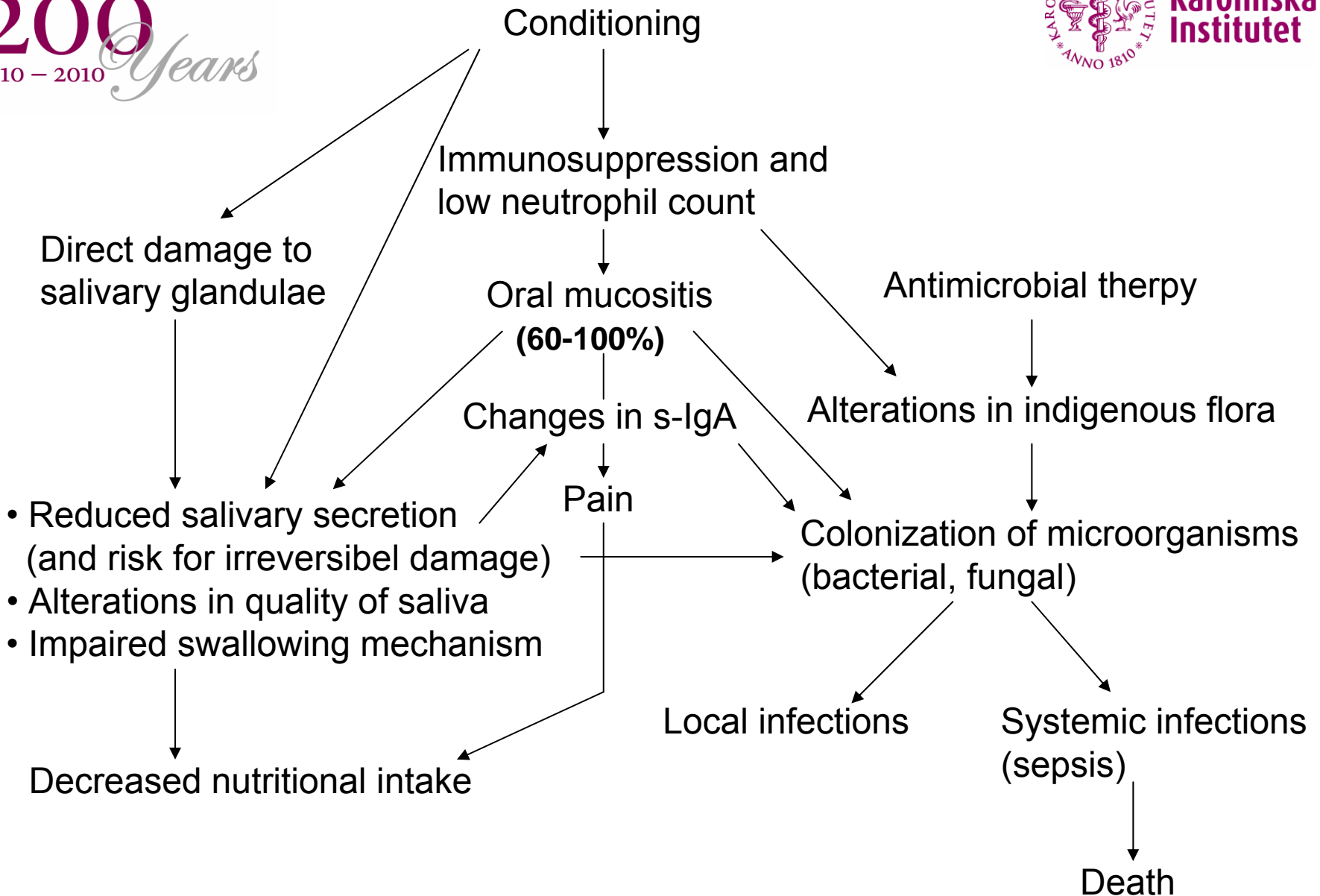
- Nedsatt rotutveckling
  - Emalj hypoplasi
  - Microdonti
  - Dental aplasi
  - Dento-faciala  
abnormaliteter
  - Tand abnormaliteter
  - Craniomandibulär  
dysfunktion
  - Salivdysfunktion
  - Gingivitis
  - Periodontal nedbrytning
  - Smakförändringar
  - Gingival hyperplasi
  - Orala sår
  - cGvHD
- QoL *mm.*

# Akuta orala komplikationer efter högdosbehandling med cytostatika

Vanligen associerade med orala mukosala och nutrionella problem under den neutropena fasen

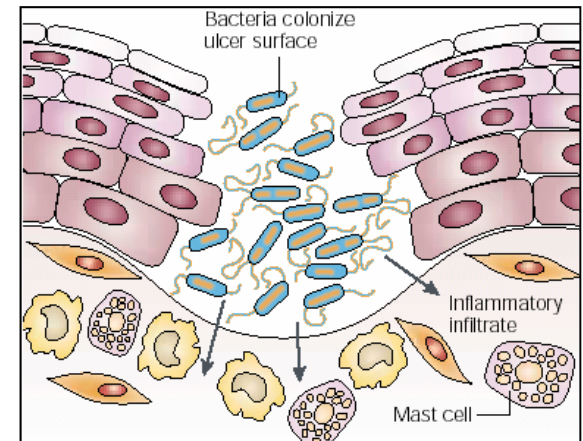
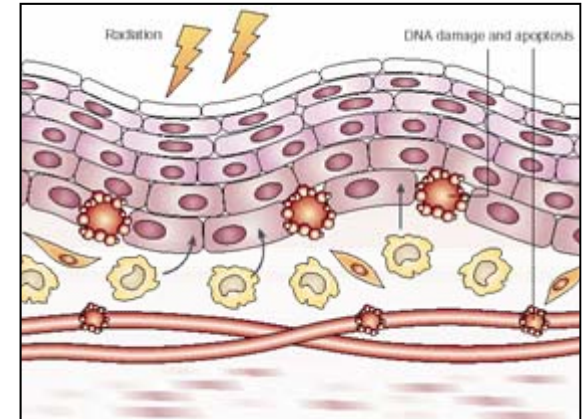
Kan interferera med behandling (och anslag)

- Oral mucositis (smärta, sväljningssvårigheter mm)
- Xerestomi
- Svullnad av parotiskörtlarna
- Smakförändringar
- Gingival hyperplasi



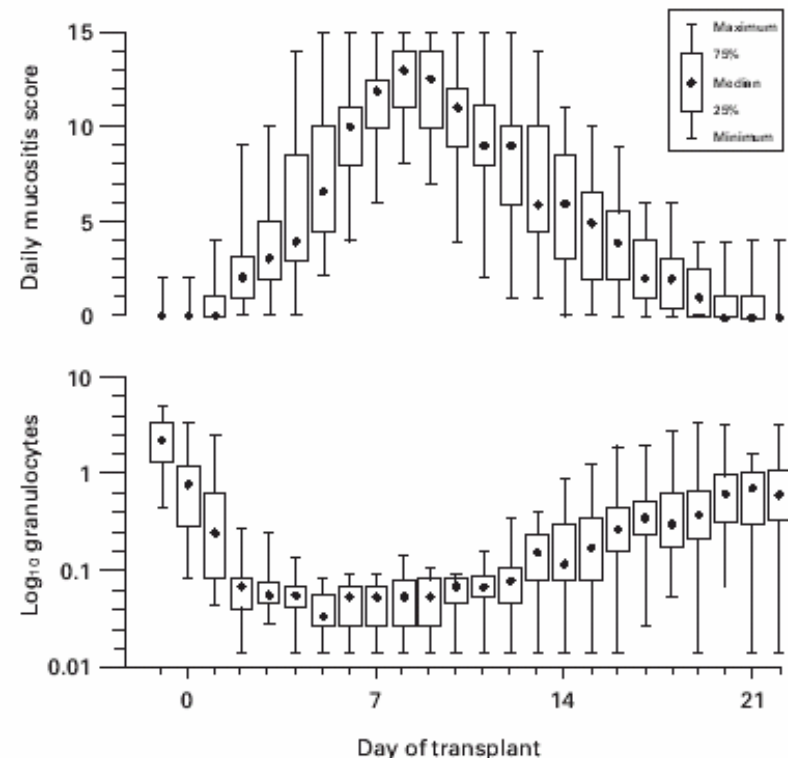
# Mucositis

- = “skada i slemhinnan”
- Cytostatika\*, strålning, trauma, lokala infektioner, GVHD och blödning
- En “process” som alla drabbas av (24 h)
- 75 – 100% av de patienter som behandlas med högdos cytotatika inför HSCT får symtom
- Drabbar vävnaden som täcker och skyddar hela mag – tarm kanalen



\*paclitaxel, doxorubicin, etoposide, 5-fluorouracil och irinotecan

- Speglar vita blodkroppar
- Kan vara allvarlig (dödlig)
- Narkotiska preparat för smärtkontroll
- Minskar QoL
- Höga kostnader
- Ingen säkert effektiv profylax / behandling

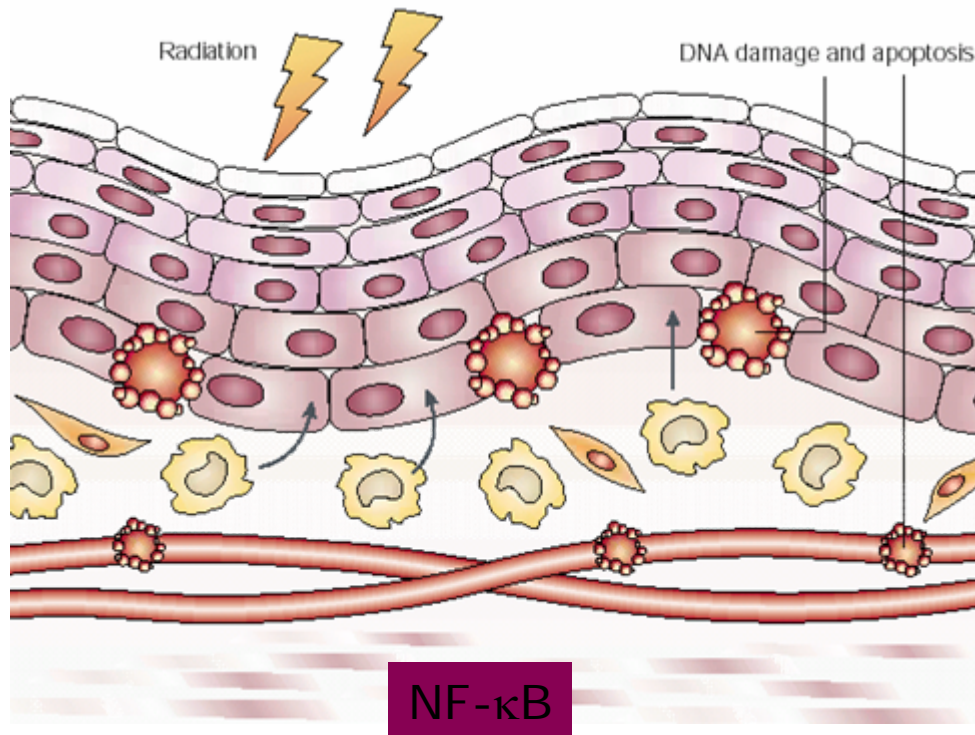


*Blijlevens NMA et al. Bone Marrow Transplant 2000;25:1269-78*

# Symtom

- Smärta
- Ödem
- Erytem
- Lesioner
- Pseudomembran
- Ökad mukös sekretion
- Minskad salivsekretion
- Svårigheter att äta och dricka, prata
- Ökad risk för sekundär infektion
- Ökad risk för sepsis

# 1. Initiation and up-regulation

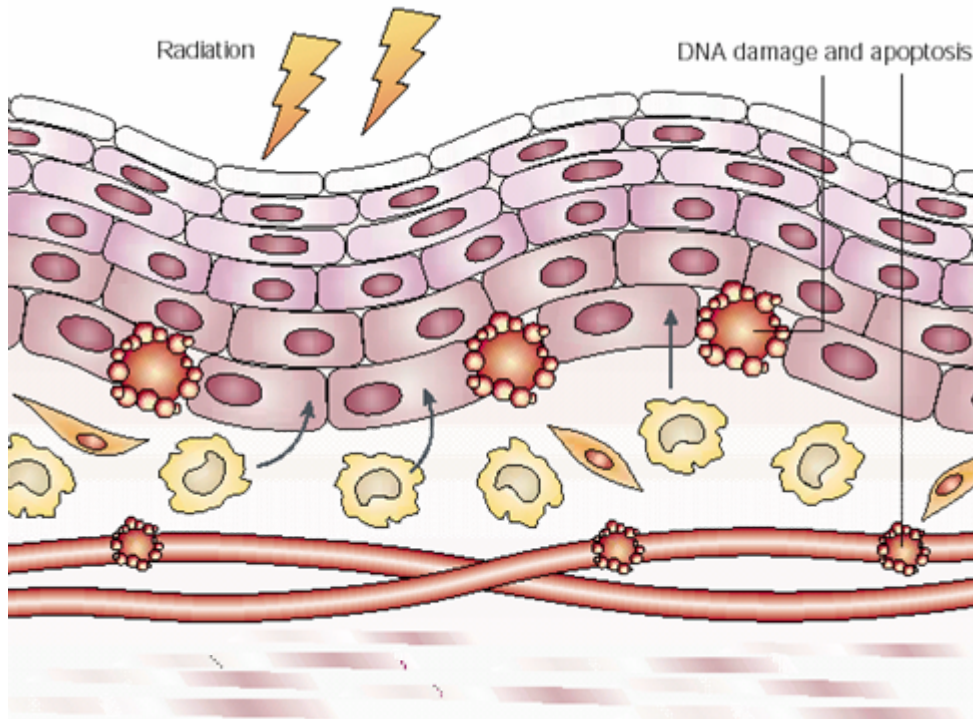


1. Direkt skada på DNA respektive epitel och bindväv
2. Mediatorer frigörs (ROS).
3. Aktivering av transkriptionsfaktorer (NF- $\kappa$ B)
4. Prod. av cytokiner (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ )
5. Frisättning av COX 2
6. Basalcellskada / död, destruktion av matrixet

Slemhinnan verkar normal men epitelet tunnas ut

Sonis ST. Nature Reviews/Cancer  
2004; 4: 277-84

## 2. Signaling and amplification

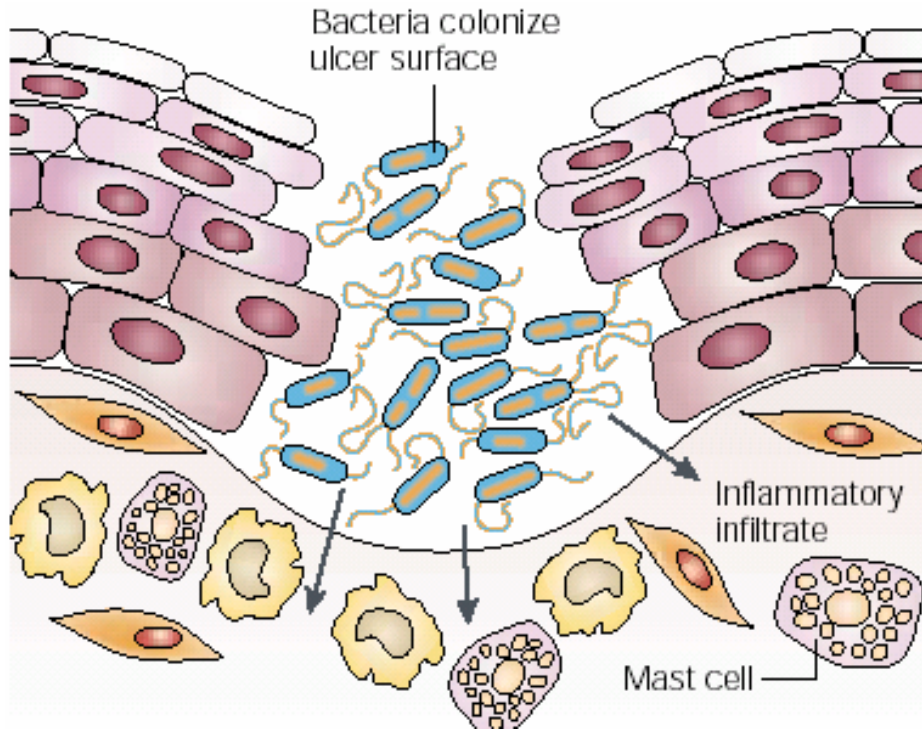


IL-1, IL-6,  
TNF- $\alpha$

1. Signalsubstansöverföring
2. Ett stort antal biologiskt aktiva proteiner ackumuleras och angriper den submukösa vävnaden
  - IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$
  - MF
  - Apoptosis
  - Vävnaden bryts ned

Rodnad

# 3. Ulceration

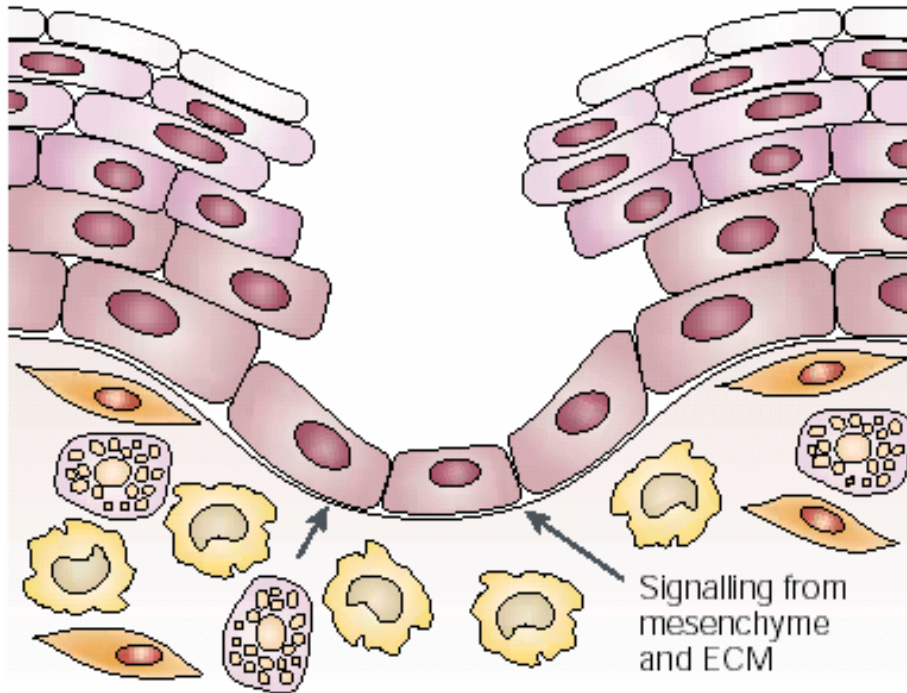


## Neutropeni

1. Mucosan brister
2. Kolonisation av mikroorganismer som penetrerar till submucosan
3. Ännu fler proinflammatoriska cytokiner frisätts
4. Inflammationsceller producerar vävnadsförstörande enzymer

## Ulcerationer

# 4. Healing



1. Signaler från det extracellulära matrixet och mesenkymet i submukosan styr hastigheten för migrationen hos epitelcellerna, liksom hastigheten för proliferering och differentiering av den läkande vävnaden
2. Lokala mikrofloran återgår till det normala
3. Leukocyterna återkommer

Kontrollerad process

Den process som leder till att mucositis uppstår modulerar också läkningen









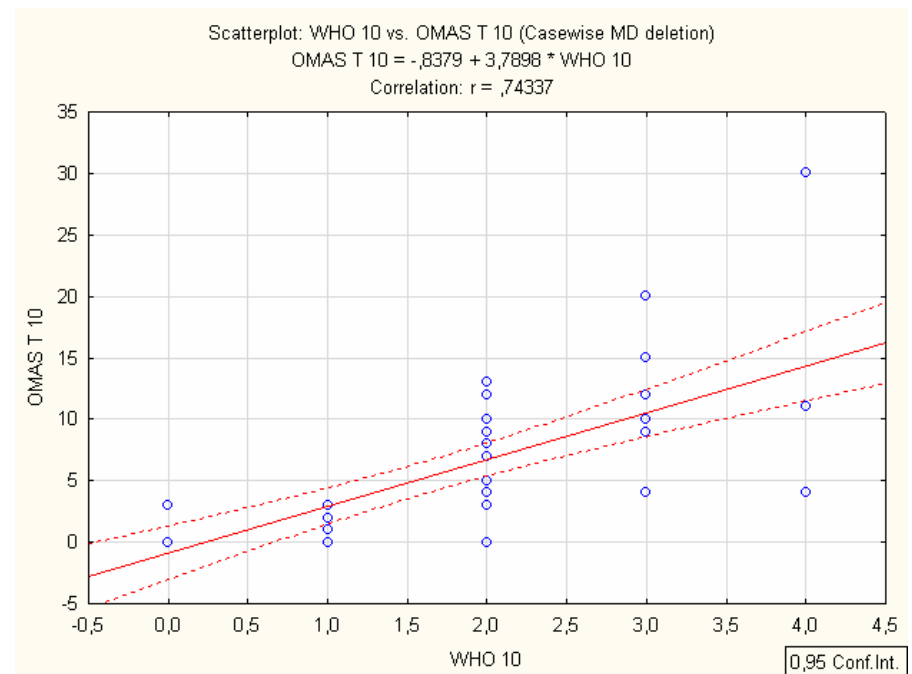


# Predisponerande faktorer för OM (Riskfaktorer)

- Ålder
  - Kön
  - Body mass
  - Diagnos (AML, ALL, MDS)
  - Tidigare behandlingar (som medfört OM)
  - Typ av cytostatika
  - Dos och kombinationer
  - TBI
  - Oralt status före behandling
  - Grad av “oral care” under behandlingen
  - Genetiska variationer  
(Folate bindande enzymer)
- Vid HSCT även:
    - Donator
    - Profylax mot GvHD
    - aGvHD
    - Virus
    - Celldos
    - Tid till anslag

# Målsättning - mucosit

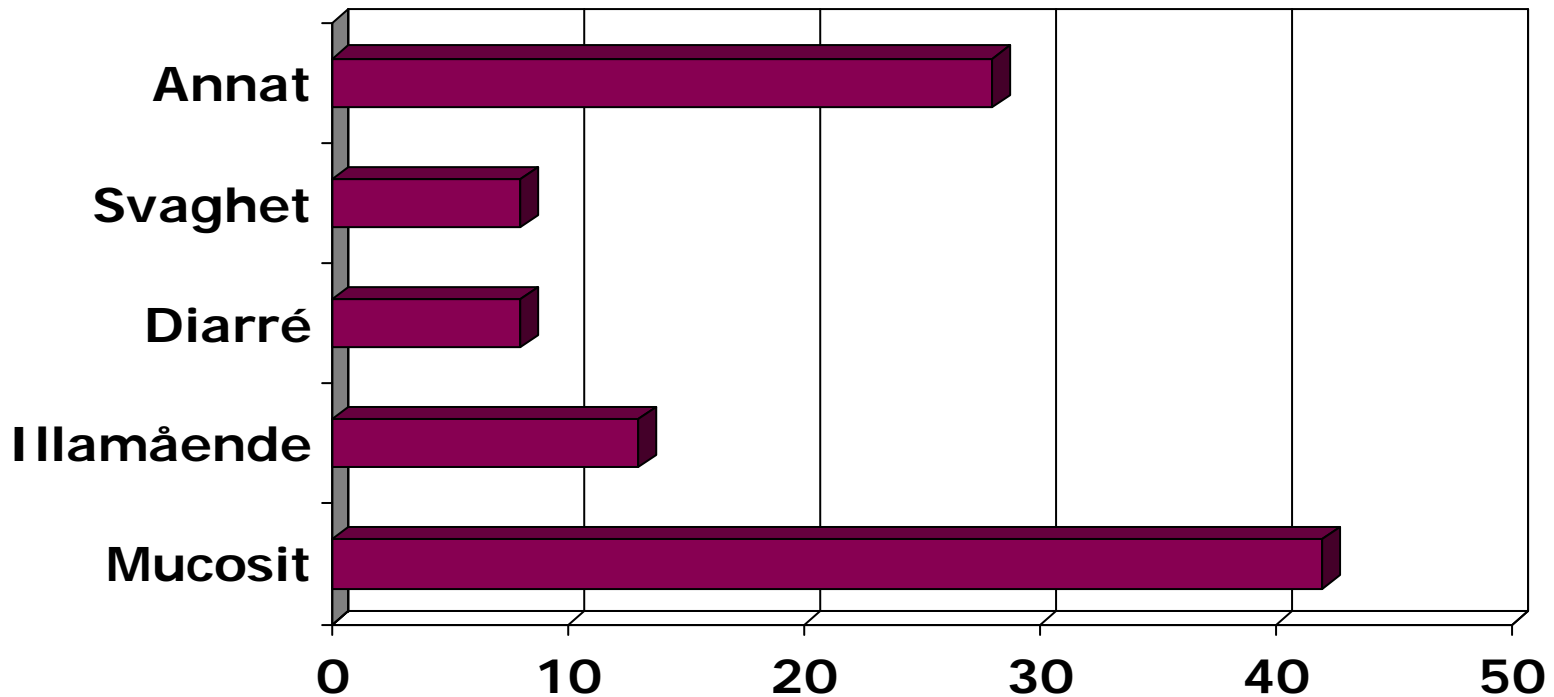
- Förebygga
- Lindra
- Granska
- Använda mätinstrument (WHO, OMAS)
- Dokumentera
- Utvärdera



# Toxity Grading of Oral Mucositis according to WHO

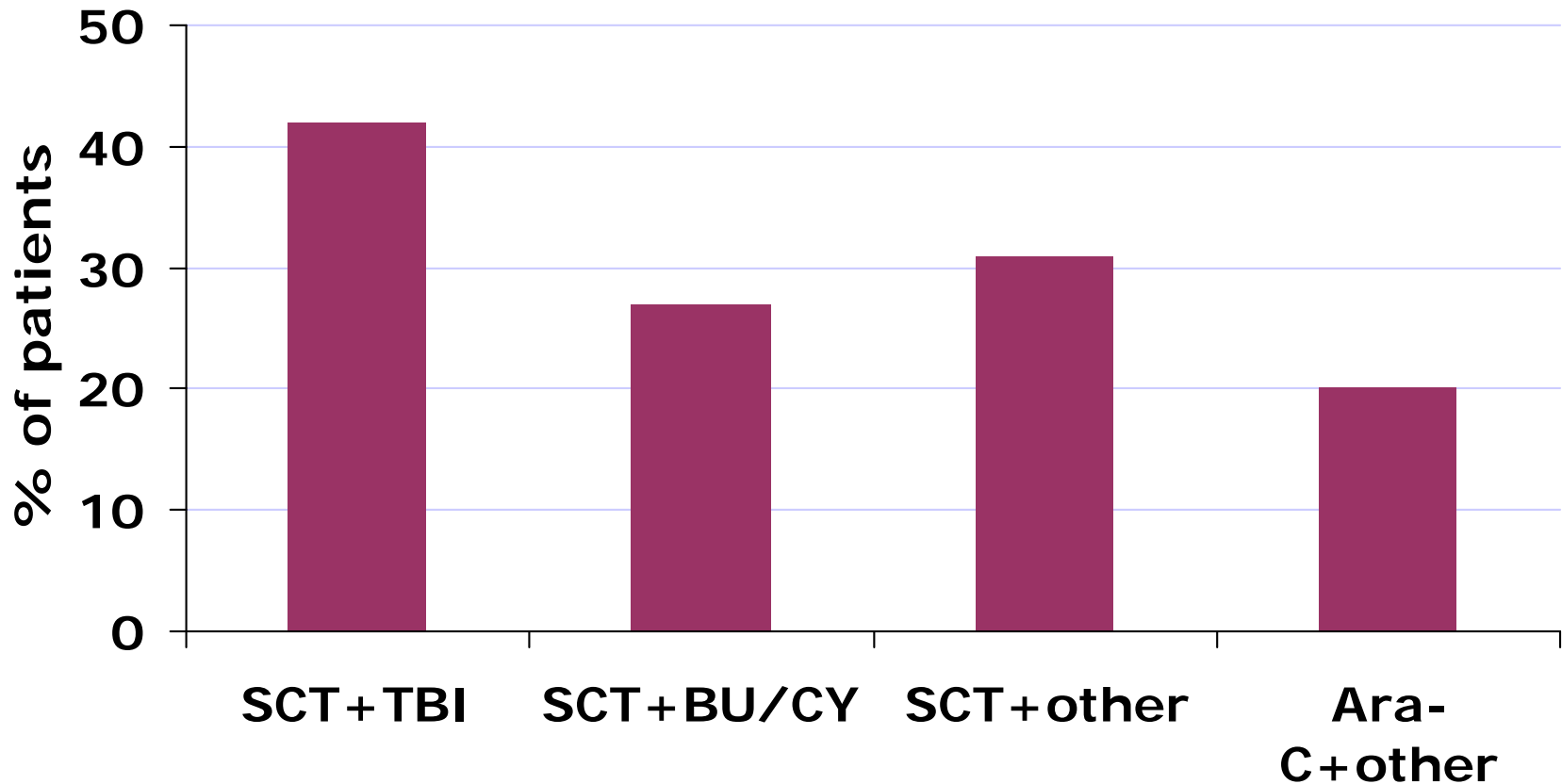
- Grade 0                      None
- Grade 1                      Soreness / erythema
- Grade 2                      Erythema, ulcers  
Can eat solids
- Grade 3                      Ulcers  
Requires liquid diet only
- Grade 4                      Alimentation not  
possible

# Vilken är den besvärligaste biverkningen av behandling, HSCT



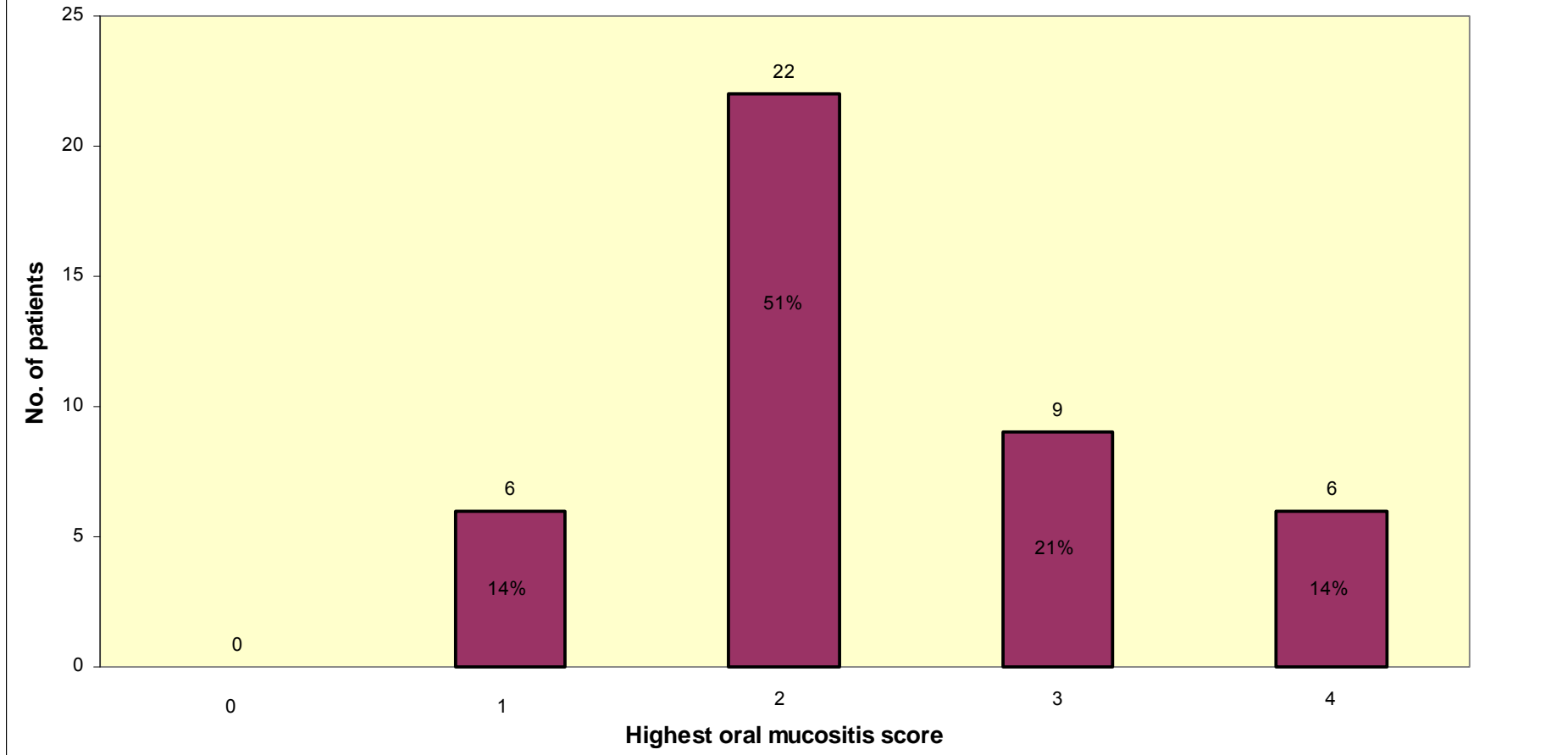
*Bellm LA, Support Care Cancer 2000;8:33-9*

## Risk for grade 3-4 oral mucositis during pediatric cancer therapy



*Sonis ST et al. Cancer 2004;100(9 Suppl):1995-2025*

**Fig. 1 Highest oral mucositis score measured by Toxicity grading of Oral Mucositis According to World Health Organization Criteria among 43 HSCT recipients**









- Alternativt cytostatikum som används ofta istället för TBI
- Mindre bieffekter än strålning (CNS, tillväxt hos barn)
- Bred farmakokinetisk variabilitet – oförutsägbar absorption och metabolism.
- Plasma AUC följs noga:
  - Stor AUC: ökad toxicitet
  - Liten AUC: ökad risk för rejektion, recidiv
- Distribueras lika till såväl plasma som saliv (närvarande i saliven i flera (4) dagar)
  
- Svårare OM vid Bu hos 171 patienter





# Virus & oral mucositis

- Kontroversiellt
- Strålning och cytostatika effektiva som aktivatorer för virus
- *Djuric et al 2009 (m fl)*: Ingen relation mellan reaktiverat virus och OM
- I flera andra studier anses HSV-1 vara en primär orsak till OM *Sonis et al 2010*
  
- Ackumulerad effekt av 3-4 virus orsak till OM?
- Mer forskning nödvändig

## En ökning av mucositis-index med 1 resulterar i:

- Ytterligare 1 dag med feber
- 2.1 gångers ökad risk för infektion
- Ytterligare 2.7 dagar med total parenteral nutrition
- Ytterligare 2.6 dagar med iv. smärtlindring
- Ytterligare 2 dagars hospitalisering

***Sonis et al. J Clin Oncol 2001;19:2201-5.***

# Studier för att förebygga mucositis



- Tandvård
- Munhygien
- Sulfacrat
- Kaolin-pektin
- Vitamin E
- Tretinoin
- Väteperoxid
- Klorhexidin
- Jodlösning
- Selektiv dekontamination
- Kamomill
- Betameson
- Benzydamine
- Mesalazine
- GM-CSF
- EGF
- PGE 1,2
- Silvernitrat
- Leukovorin
- Allopurinol
- Avskärmning av strålning
- Cryoterapi
- Mjuklaser
- Betakaroten
- Azelistine
- Pentoxifylline
- Indomethacin
- Immunoglobulin
- Propantheline
- Atropin
- G-CSF, GM-CSF
- Aciclovir
- Glutamin
- Melatonin
- Modifiera tiden för infusion
- Caphosol
- **KGF**

*Plevova. Oral Oncol 1999;35:453-70*

# Förebyggande / behandlande åtgärder mot mucosit i Sverige

- (KGF)
- Folsyra
- G-CSF
- Andolex
- (Infektionsfocisanering)
- Munhygienrutiner
- Kryoterapi
- Episil
- Caphosol
- ?

- Given i Stockholm (Ca-folinat) sedan 80-talet till patienter som får Methotrexate (MTX) som profylax för GVHD
- Syfte: Reducera toxicitet av MTX
- Retrospektiv analys över 118 patienter: Minskad incidens av OM hos de som fick folsyra. Behandling med munsköljning innehållande folsyra minskade incidensen ytterligare.

*Sugita et al. Bone Marrow Transplant 2011*

# Profylax med Methotrexate

## Ökad förekomst av OM?

- Kontroversiellt
- Finns flertalet studier som pekar på att MTX indicerar mer OM
  - *Sonis et al 2010*
- Finns även flertalet studier som visar det omvända
- Ingen skillnad i incidens eller svårighet av OM hos 171 HSCT recipienter som behandlades med MTX

- Granulocyte - Colony Stimulating Factor
- Finns som munsköljning eller som i.v transfusion
- I.v transfusion:
  - Anv. fr.a. vid dåligt anslag för att skynda på detta (stimulera cellerna till tillväxt)
- Munsköljning:
  - Stimulerar celler (immunsystemet) i den orala vävnaden.
  - Profylax mot utvecklande av OM

# Oral Care (munhygien) under behandling med högdoscytostatika

# NOBEL LAUREATES



1990  
E. Donnall Thomas

This display case features a gold Nobel medal at the top, the year 1990, the name E. Donnall Thomas, a small black and white photograph of him, and a block of text at the bottom. The case is set against a light-colored, textured wall.



2001  
and H. Shertoff

This display case features a gold Nobel medal at the top, the year 2001, the name and H. Shertoff, a small black and white photograph, and a block of text at the bottom. The case is set against a light-colored, textured wall.



This display case features a gold Nobel medal at the top, a small black and white photograph, and a block of text at the bottom. The case is set against a light-colored, textured wall.



This display case features a gold Nobel medal at the top, a small black and white photograph, and a block of text at the bottom. The case is set against a light-colored, textured wall.

- *"Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis related bacteremia" Lockhart et al. J Am Dent Assoc 2009;140;1238-1244*

**Slutsats: Större risk att ej borsta om man är immunosupprimerad än att borsta**

- Studier har visat att antal g- bakterier ökar vid OM gr 2 (sår). En återgång till normala proportioner nödvändigt för spontan sårläkning (Peak av m.o efter såren bildats. M.o driver ej mucositen varför antibakt. beh. ej fungerar)
- Nedsatt slemhinna, risk för infektioner
- QoL
- I USA >10 år sedan våra rutiner övergavs
- MASCC guidelines
- EAOM guidelines

## Generella råd

- Munhygieninstruktioner (patientutbildning viktigt)
- X-mjuk tandborste
- Anv. validerade instrument för att utvärdera smärta & oral hälsa
- Inkludera tandvårdspersonal före, under och i eftervård
  
- HSCT: Morfin som smärtlindring vid behov

## Vid cytostatikabehandling (ej högdos)

- Bolus 5-FU: 30 min oral cryoterapi
- Bolus Edatrexate: 30 min oral cryoterapi
- Ej anv. av Aciclovir el. analog som behandling av mucosit
- Ej anv. av KHX som behandling av mucosit

## Vid högdosbehandling med cytostatika med eller utan TBI (inkl. HSCT)

- KGF (Palifermin)
- Melphalan: Cryoterapi
- HSCT: Ej Pentoxifyllin
- HSCT: Ej GM-GCF
- LLLT (Low level laser therapy) om god vana

MASCC rekommendationer inkl även GI mucosit samt strålningsinducerad mucosit

# Reviderade munhygienrutiner vid Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

## Individuell basis

# Munhygien rutiner

***Efter given cytostatika → isolering***

- Tandborstning två gånger dagligen med **extramjuk** tandborste.  
Mild tandkräm
- **Vid vana att använda, mellanrumsborstar eller tandtråd får dessa användas med försiktighet så att ej tandköttet sårgörs.**
- Ev. proteser rengörs två gånger dagligen.
- **Sug så ofta som möjligt på isbitar**

**Observera att under själva cytostatikatillförseln ska sugning på is undvikas.**

# Munhygien rutiner

## *Under isoleringen*

### MUNHYGIEN

- Tandborstning två gånger dagligen med **extramjuk** tandborste
- Mild tandkräm
- Borsten förvaras i 70 % alkohol mellan användningarna alt, bytes (byte minst 2 gånger i veckan)
- Endast tandytor skall borstas och tandköttet skall i möjligaste mån undvikas.
- **Mellanrumsborstar eller tandtråd får användas med stor försiktighet vid behov och van användare.**
- Protesbärare bör ej använda proteserna mer än vid måltider.

## ***Forts. Under isoleringen***

### **SKÖLJNING AV MUNHÅLAN MED KOKSALT**

- För att mildra sveda och reducera seg saliv bör munhålan sköljas med koksaltlösning varje timme.
- Vissa patienter blir mer hjälpta ifall lösningen är kyld
- Bikarbonat

## ***Forts. Under isoleringen***

### **ISTERAPI**

- Att suga på isbitar och / eller lägga is inlindad i handduk eller liknande mot läppar och kinder så ofta som behövt eller i 10 – 15 minuter var 2 – 3 timme, minskar svullnad, smärta och kan minska ev. blödning.

***Forts.  
Under isoleringen***

**SKYDD MOT SVAMPINFEKTION**

**Mycostatin  
Fluconazol**

## ***Forts. Under isoleringen***

### **LÄPPAR**

- Läpparna bör smörjas regelbundet så att de ej torkar ut. Om spricka i läpparna uppstår pga torrhet, är det svårt att få dessa att läka.

## ***Forts.***

### ***Under isoleringen***

#### **MUNTORRHET**

- Skölj munnen ofta, minst 1 gång i timmen, med vatten om Du inte sköljer med koksaltlösning
  
- Saliversättande / smörjande medel

## ***Forts. Under isoleringen***

### **SMÄRTA**

- Ytbedövningar. Dessa är lämpliga att använda vid födointag. Rätt använda fås bedövning av slemhinnan i ca 20 minuter.
- P.o läkemedel
- Morfin

## ***Forts.***

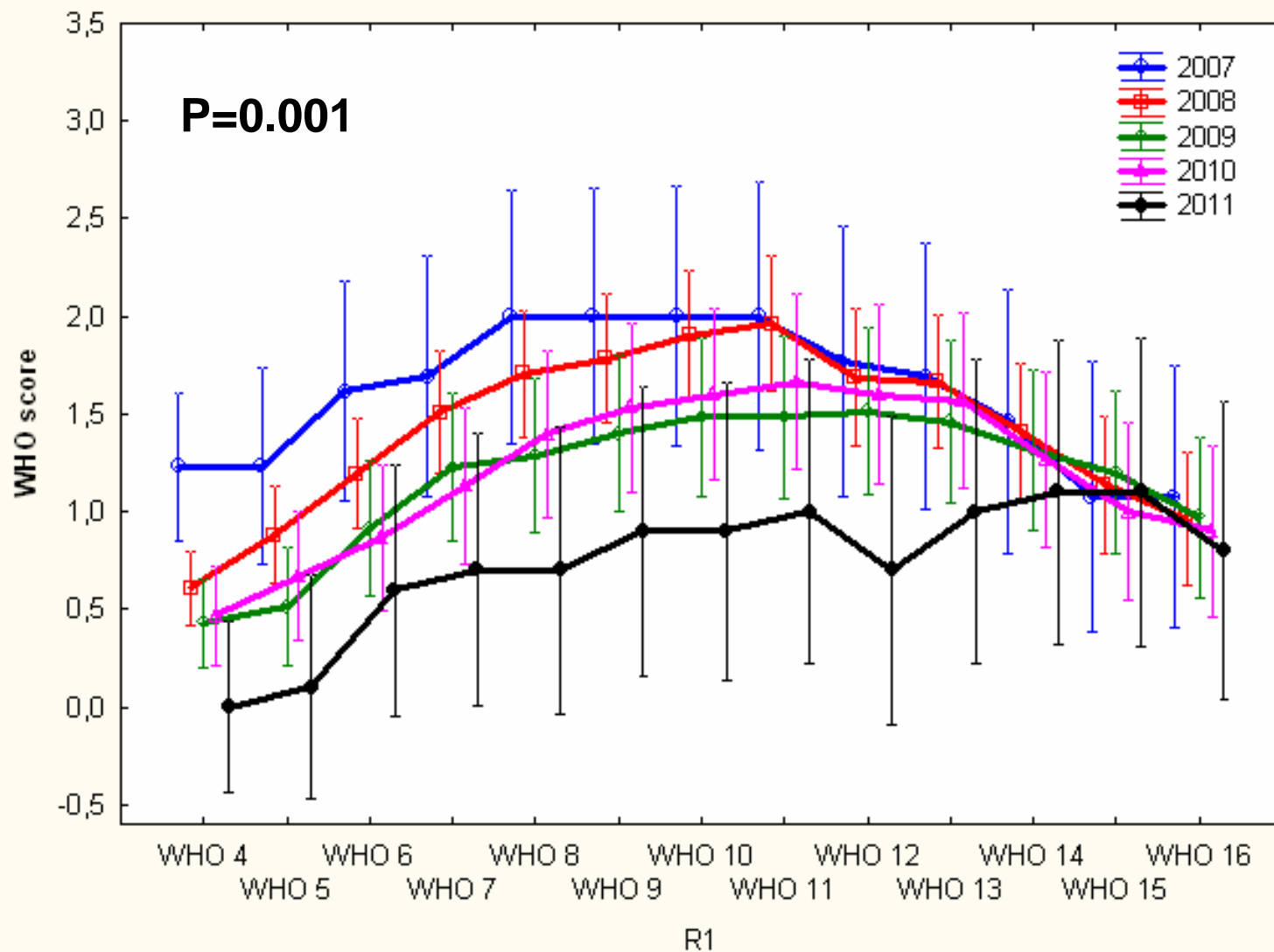
### ***Under isoleringen***

#### **UNDERSÖKNING AV MUNHÅLAN**

- Regelbundna kontroller av tdl. eller tandhyg
- Mucositscoring (dagligen)
  - WHO
  - OMAS
  - andra

## Efter isoleringen

- Normal extramjuk tandborste. Initialt rekommenderas dock försiktighet vid tandborstning så att ej tandköttet sårgörs.
- Fluor
- 3-månaderskontroll



- Utbildning av personal och patient
- God (optimal) munhygien alt.
- individuella munhygienåtgärder med syfte att minska mikrofloran för att undvika sekundärinfektioner / sepsis, QoL
- Om möjligt regelbundna kontroller inkl. ”stöttning”
- Mucositscoring



*Tack  
för  
uppmärksamheten!*

# EAOM

## Subgroup -

The objectives of the group were to:

- *Identify important topics for clinical research on oral health prevention in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients*
- *develop a protocol for clinical studies on this population*
  - *including guidelines for dental care which include pre-transplantation dental care guidelines*

# EAOM guidelines

## Dental infektionsfociutredning / sanering

### Hematopoetiska stamcellstransplantationer och solida tumörer *Preliminär*

- Consult with patient's physician
- Perform a dental cleaning / prophylaxis
- Treat all active dental diseases
- Postpone elective treatment
- Remove all potential sources of acute or chronic infection, including partially erupted third molars
- Reinforce oral hygiene and home care instructions
- Initiate daily antibacterial mouth rinses
- Today, aciclovir, ganciclovir, or valaciclovir have been reported to reduce significantly the risks of cytomegalovirus disease in this population in post-transplant period

# Två skäl till infektionsfoci sanering

- Sepsis hos 171 patienter som behandlades med HSCT 2007-2011
  - Ca 50% av alla sepsis  $\alpha$ -streptokock sepsis
  - Trots minskad OM samma frekvens av  $\alpha$ -streptokock sepsis
- *"Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis related bacteremia" Lockhart et al. J Am Dent Assoc 2009;140;1238-1244.*

Slutsats: Större risk att ej borsta om man är immunosuppr. än att borsta.