

Fokussanering før kemoterapi

Thorkild Brandtberg Knudsen og Morten Schiødt

Cancer er den næsthøypigste dødsårsag i den vestlige verden, med fortsat vækst i antal tilfælde pr. år. I Danmark blev der i 2004 behandlet 78.801 personer for cancer, og af disse modtog 13.840 cytostatisk kemoterapi.

Cancer defineres ud fra tre parametre: 1) cancer-cellens evne til autonom vækst, 2) tumors evne til invasiv vækst i omgivende væv og 3) tumors evne til at metastasere til fjernereliggende områder enten via blodbanen eller lymfekarrene. Flere faktorer kan prædisponere for udvikling af cancer, bl.a. tobak, alkohol, sollys, ioniserende stråling, visse kemikalier, genetiske faktorer og visse virussygdomme. Cancer behandles med kirurgi, strålebehandling og kemoterapi eller en kombination af disse. Kemoterapeutika er designet til at destruere celler med høj turnover og omfatter flere forskellige typer cellegifte. Disse virker ved at påvirke cellecyklus og cellens struktur, ved at ødelægge fx DNA, RNA, proteiner og cellemembraner, hvorefter cellen ikke længere er i stand til at dele sig. Herved rammes specielt de maligne celler, der er karakteriseret ved autonom og uhæmmet celledeling. En bivirkning ved kemoterapi er, at også sunde celler med hurtig turnover rammes, fx røde og hvide blodceller i knoglemarven. Dette vil kunne have fatale konsekvenser ved ubehandlede infektiøse tilstande. Fibroblaster og epitelceller i mundslimhinden og i mave-tarm-kanalen rammes ligeledes. Der ses derfor ofte bivirkninger i mundslimhinden i form af mucositis, infektioner med svampe, bakterier og virus i forbindelse med kemoterapi. Af ovennævnte grunde gives kemoterapi derfor ofte med nogle ugers mellemrum, for at normale celler kan nå at regenerere i pauserne. Målet med kemoterapi er komplet destruktion af alle tumorceller.

I Danmark blev der i 2004 behandlet 78.801 personer for cancer, og af disse modtog 13.840 cytostatisk kemoterapi (1). På disse patienter ses der ofte bivirkninger i mundslimhinden i form af mucositis, infektioner med svampe, bakterier og virus i forbindelse med kemoterapi. Derfor gives kemoterapi ofte med nogle ugers mellemrum, for at normale celler kan nå at regenerere i pauserne. Målet med kemoterapi er komplet destruktion af alle tumorceller (2-4).

Da der er tale om en stor patientgruppe, der skal have foretaget en eventuel fokussanering af tandsættet, er det vigtigt, at vi behandler efter højeste evidensniveau. Der blev derfor foretaget en litteratursøgning med henblik på at kortlægge litteraturen omkring fokussanering af tandsættet i forbindelse med højdosis-kemoterapi, og der blev gennemført en søgning på PubMed med følgende keywords: cancer, dental treatment, chemotherapy og oral complications.

Artikler ældre end 10 år blev ekskluderet. Resultatet fremgår af Tabel 1.

Litteratursøgningen har ikke afsløret kontrollerede randomiserede undersøgelser, men næsten udelukkende oversigtsartikler (3,5-14). Der blev fundet to kliniske undersøgelser (4,15). Generelt anbefales det i de forskellige oversigtsartikler, at der bliver foretaget fokussanering forud for kemoterapi, hvilket vil blive skitseret nedenfor. I modsætning til dette anbefaler Joseph et al. (1999) (15) i en ikkekontrolleret undersøgelse »begrænset fokussanering«. Her blev 48 patienter undersøgt for patologiske tilstande i mundhulen før start af højdosis-kemoterapi. 21 patienter havde svær sygdom, der udgjorde en risiko for udvikling af akutte orale komplikationer. Ingen modtog sanering før behandlingsstart. Kun to patienter udviklede akutte infektioner i form af abscesser i mundhulen. Disse to patienter blev behandlet med antibiotika, og endelig behandling blev udskudt, til patientens almentilstand tillod behandling, uden der skete en forsinkelse af kemoterapibehandlingen. På baggrund af dette anbefaler forfatteren, at der ikke bliver saneret i samme grad som ellers fremført (15).

Wilson og Rees (2005) (4) lavede en klinisk undersøgelse på 218 patienter, der skulle i behandling med kemoterapi. Her blev behandlingsbehovet før start af kemoterapi og antallet af orale komplikationer undersøgt.

Den parodontale status blev opgjort til, at 82 patienter (51 %) havde sunde marginale forhold, 70 patienter (44 %) havde moderat sygdomsaktivitet med pocher op til 5,5 mm, og syv patienter (4,4 %) havde svær marginal parodontitis med pocher over 5,5 mm. Fyldningsterapi var nød-

vendigt på 26 patienter (13 %). Der gives her ingen dokumenterede retningslinjer hvad angår ekstraktion af tænder. Der foreslås ekstraktion af tænder med inflammerede pøcher over 6 mm, hvilket er en meget voldsom behandling, specielt på ikkerygere (4).

Litteratursøgningen viser, at der foreligger en beskedent evidens på området, og det må derfor konkluderes, at beslutninger vedrørende fokussanering i forbindelse med kemoterapi har et lavt evidensniveau og således må baseres på ekspertvurderinger og konsensusrapporter.

Fokussanering odontologisk forundersøgelse og formål

Det er kendt, at der ved behandling med kemoterapi kan opstå orale bivirkninger i form af mucositis, infektioner med svampe, bakterier og visse virus.

Formålet ved fokussanering før kemoterapi er at:

1. Behandle eksisterende infektioner før kemoterapi, der potentielt vil kunne medføre alvorlige konsekvenser for patienten.
2. Etablere god mundhygiejne (3,10).

Hvem henviser til hvem? Før start af kemoterapi

Når patienten har fået stillet diagnosen cancer, og behandling med kemoterapi er besluttet, skal patienten hurtigst muligt af den behandlende læge (fx onkolog, hæmatolog) opfordres til at opsøge egen tandlæge for sanering af tandsettet.

Alvorlige komplikationer under kemoterapi

Ved tandpine, abscesser og andre alvorlige infektioner skal behandlingen udføres i tæt samarbejde med patientens stamafdeling (behandlende læge) (9). Patienterne har ofte kompromitteret immunforsvar under og i en periode efter kemoterapi og skal ved alvorlige orale infektioner og ved neutropeni behandles på en kæbekirurgisk afdeling.

Efterbehandling efter kemoterapi

Foretages hos patientens tandlæge i primærsektoren. Ofte vil der kunne søges om økonomisk hjælp til tandbehandling via sundhedslovens § 166, hvis der kan dokumenteres betydelige skader som følge af kemoterapi på patientens tandsæt. Yderligere information kan findes på www.kæbekirurgi.dk eller hos Sundhedsstyrelsen www.sst.dk.

Tabel 1. Litteraturoversigt over fokussanering før kemoterapi.

Forfatter	Årstal	Antal patienter	Antal patienter med odontogene foci	Studietype	Evidensniveau
Toljanic JA et al. (15)	1999	48	21. 2 udviklede abscesser.	Ikke kontrolleret	3
Wilson J et al. (4)	2005	218	36 fyldningsterapi. 143 parodontale foci.	Ikke kontrolleret	3
Edward AC (8)	1998			Oversigt	4
Lunn R (5)	1998			Oversigt	4
Barker GJ (12)	1999			Oversigt	4
Auers KM et al. (6)	2000			Oversigt	4
Epstein JB et al. (14)	2001			Oversigt	4
Raber-Durlancer JP et al. (11)	2002			Oversigt	4
Gilliam K (10)	2002			Oversigt	4
American Academy of pediatric (7)	2004			Oversigt	4
Rothstein JP (9)	2004			Oversigt	4
Huber MA et al. (3)	2005			Oversigt	4
Chung EM et al. (13)	2006			Oversigt	4

Børn, der har modtaget højdosis-kemoterapi under tanddannelsen, skal efterfølgende kontrolleres hos egen tandlæge for tandanomalier ved kliniske og radiologiske kontroller, så længe der sker tanddannelse pga. risikoen for anomalier i det permanente tandsæt (12).

Klinisk undersøgelse

Formålet med den kliniske undersøgelse forud for kemoterapi er at identificere de tænder, der udgør en risiko for orale komplikationer.

Ved den kliniske forundersøgelse vurderes den parodontale tilstand, caries og slimhinder generelt. Der lægges særligt vægt på at identificere de tænder, hvor der ses kompliceret caries, inflammerede pocher over 5 mm med pus og/eller blødning, komplette eller inkomplette furkaturinvolveringer, løsning af tænder pga. patologiske tilstande og semiretinerede tænder. Mundhygiejnen optimeres med henblik på reduktion af infektionsrisiko.

Radiologisk undersøgelse

Der foretages en radiologisk undersøgelse af tænder og kæber med ortopantomogram (OP-optagelse). Dette gælder både patienter med og uden tænder. Hvis dette ikke er muligt, foretages en enoral røntgen-helstatus. Røntgenbillederne vurderes for apikale opklaringer, knogleniveau, cyster og andre patologiske forandringer (9,10).

Kriterier for sanering, og hvad skal behandles?

Målet er at få saneret tandsættet senest 7-10 dage før start af kemoterapi. (Mindst 14 dage, hvis der også skal foretages strålebehandling, hvor der senere vil kunne være risiko for udvikling af osteoradionekrose i kæberne).

Patienten skal informeres om vigtigheden i optimal mundhygiejne for at reducere risikoen for orale komplikationer under kemoterapien. Herudover informeres om at kontakte egen tandlæge i tilfælde af orale komplikationer, sår i munden, hævelse og smerte, så behandling kan udføres hurtigst muligt (7,12-14). Ofte vil patienten være informeret af behandlende læge om disse forhold.

Behandlinger, der skal udføres

1. Cariesterapi på bevaringsværdige tænder med permanente fyldninger. Langtidsprovisorer kan tillades, hvis tiden er knap.
2. Parodontalbehandling.
3. Rodbehandling foretages på symptomgivende tænder i én seance og senest syv dage før påbegyndelse af kemoterapi. Hvor dette ikke er muligt, foretages der ekstraktion.

4. Tidligere rodbehandlede tænder med apikal opklaring revideres ikke, hvis de er asymptomatiske, og tidligere røntgen ikke giver mistanke om progression.
5. Afpudsning af fyldninger for skarpe kanter, der vil kunne genere slimhinderne.
6. Ortodontisk apparatur fjernes eventuelt.
7. Dårligt tilpassede proteser tilpasses.
8. Ikke bevaringsværdige tænder ekstraheres.

Hvornår skal en tand ekstraheres?

Hos børn skal alle løse mælkætænder og tænder, der forventes at fældes naturligt i behandlingsperioden, ekstraheres.

Hos voksne foretages der ekstraktion af tænder med absces, inflammerede pocher over 5 mm med blødning og/eller pus, hvor grundig depuration ikke forventes at kunne skabe sunde parodontale forhold inden starten af kemoterapi. Herudover foretages der ekstraktion af tænder med kompliceret caries, der ikke kan behandles færdig inden starten af kemoterapi, samt operativ fjernelse af retinerede tænder med aktuel eller tidligere pericoronitis (10). Det vil sige, at tænder med 5 mm eller derover i pocher ikke nødvendigvis skal ekstraheres, hvis der ikke er patologiske tilstande i form af pus eller blødning.

Hvem skal foretage den orale fokussanering?

Sanering før start af kemoterapi samt den vedligeholdende behandling foretages i primærsektoren. Ved behov for akut behandling, hvor patienten har neutropeni eller akutte infektioner, henvises patienten i samråd med patientens behandlende læge til en kæbekirurgisk afdeling (7,10).

Orale komplikationer ved kemoterapi

De hyppigste orale komplikationer ved kemoterapi er angivet i Tabel 2.

Akutte eller kroniske orale komplikationer forekommer hos mere end 40 % af patienterne i forbindelse med kemoterapi (3). Kemoterapi for leukæmi medfører endnu oftere orale komplikationer end patienter behandlet for anden cancertype (5).

Børn, der modtager både stråling og kemoterapi, har op til tre gange så mange bivirkninger som voksne. Dette tilskrives, at børn har øget celledeling i forhold til voksne (6).

Mucositis

Opstår typisk 4-7 dage efter påbegyndelse af kemoterapi og varer fra få dage til flere uger.

Det afficerer oftest den ikke keratiniserede mucosa i kin-

Tabel 2. Hyppigste orale komplikationer ved kemoterapi.

Mucositis
Trombocytopeni
Infektion
A. Gærsvampe/ <i>Candida</i>
B. Bakterier
C. Virus
1. Herpes Simplex Virus
2. Varicella Zoster Virus.
D. Neutropeni
Xerostomi
Neurogene smerter

der, læber, den bløde gane, oropharynx, mundbunden samt underside og siden af tungen. Patienten angiver en brændende fornemmelse. I udtalte stadier kan der være betydelige smerter, som kan påvirke fødeindtagelsen. Klinisk ses i tidlige stadier en hvidlig belægning bestående af keratin og afstødt epitel, som ikke fjernes ved den normale orale rengøring pga. smerte og ømhed hos patienten. I senere stadier ses en atrofisk mucosa med rødme, og endelig findes i de alvorligste stadier ulcerationer, som evt. kan involvere samtlige mundslimhinder (3,5,6,16).

Behandlingen består i symptombehandling med analgetika samt forebyggelse af sekundær infektion.

Trombocytopeni, blødning

Ved trombocytopeni er der et mindsket antal af cirkulerende trombocytter. Normalområdet for frie trombocytter er 150.000 til 400.000/mm³. Under 50.000/mm³ trombocytter vil medføre øget blødningstendens ved traumer i mundhulen, som fx tandbørstning, brug af tandtråd samt ved tandbehandling, og selvfølgelig ved kirurgi.

Trombocytopeni er specielt et problem hos børn under tandskiftet, hvis trombocytterne når under 20.000/mm³ på grund af den øgede blødningstendens (6).

Behandlingen består i skylning med chlorhexidin 0,1 % x 2 dagligt kombineret med forsigtig tandbørstning med blød tandbørste (3,5,6). Skylning fortsættes, så længe almindelig tandbørstning ikke kan udføres pga. kemoterapien.

Forud for oral kirurgi gives der infusion af trombocytter, hvis antallet af frie trombocytter er under 40.000/mm³. Dette sker i samarbejde med patientens stamafdeling (onkologisk/hæmatologisk afdeling og kæbekirurgisk afdeling) (6,7).

Infektion

A. Gærsvampe (Candida)

Gærsvampeinfektion med *Candida* spp. er den hyppigst forekommende infektion hos immunsupprimerede patienter, specielt i forbindelse med anvendelse af bredspektret antibiotika.

Infektionen kan afficere alle mundslimhinder, men forekommer oftest på tungeryg, kindslimhinde, gane, gingiva og i pharynx.

Behandlingen består i skylning med chlorhexidin 0,1 % 2 x dagligt, kombineret med systemisk behandling med fluconazol 50-100 mg/dag i 1-2 uger eller lokal antimykotikum, fx nystatin, 100.000 IE x 4 dagligt i mindst 14 dage, i nogle tilfælde op til 4-6 uger, og må ofte gentages efter en pause på 14 dage (3-6).

B. Bakterier

Infektioner forårsaget af orale bakterier forekommer ofte hos patienter med neutropeni. Parodontale infektioner kan forårsage både feber, bakteriæmi og sepsis hos patienter. Forebyggende behandling består i optimering af mundhygiejnen, skylning med chlorhexidin 0,1 % x 2 dagligt 1-2 uger samt hyppig fjernelse af hårde og bløde belægnings for minimering af den subgingivale bakterieflora. Behandlingen foretages hos egen tandlæge. Tandlægen bør være opmærksom på, at behandlingen ikke må udføres på patienter med neutropeni og trombocytopeni.

Behandling med antibiotika udføres i tæt samråd med patientens behandlende læge (3,11).

C. Virus

1. Herpes Simplex Virus (HSV)

Den hyppigste virusinfektion i mundhulen er infektion med Herpes Simplex Virus.

Patienter, der er smittet med HSV (ca. 90 % af befolkningen) har op til 50-80 % risiko for at få en reinfektion under deres behandling med kemoterapi (5).

Udbrud ses ofte 7-14 dage efter påbegyndelse af kemoterapi (3). Læber, næse, øjelågene samt huden omkring munden og den orale keratiniserede mucosa kan rammes, samt tunge, gane og gingiva (6).

Udbruddet starter oftest som små 1-2 mm store vesikler, der brister, hvorefter der dannes smertefulde sår, der kan

fusionere til større ulcerationer og derved forværre en eventuel mucositis. Forebyggelse af HSV under kemoterapi foretages ved tablet Aciclovir (eller tilsvarende præparat) 200 mg x 5 dagligt 5 dage eller længere.

2. Varicella Zoster Virus (VZV)

En anden ofte forekommende virusinfektion er VZV. Denne medfører helvedesild. Primærinfektionen med VZV kaldes skoldkopper. Helvedesild er en reaktivering af denne virus. Helvedesild udbryder gerne flere uger efter behandling med kemoterapi (3).

Klinisk ses unilateralt forekommende smertefulde vesikler, der rumperer og danner smertefulde sår. I ansigtet følger de innervationsområderne for n. trigeminus, henholdsvis n. maxillaris (2. gren) i overkæben og n. mandibularis (3. gren) i underkæben. I ganen og på tungen ses vesiklerne ikke at overskride midtlinjen. Anfaldene varer gerne i et par uger. I sjældne tilfælde kan VZV brede sig til den underliggende knogle og medføre osteomyelitis eller osteonekrose, der kan være alvorlig og føre til tandtab.

Profylaktisk forebyggelse af VZV under kemoterapi kan foretages med tablet Aciclovir 200 mg x 4 dagligt som langtidsbehandling, hvis der skønnes særlig risiko. Eventuelt en syvdages behandlingskur med tablet Aciclovir 800 mg x 5 dagligt eller andet analogt præparat.

D. Neutropeni

Kemoterapi medfører suppression af knoglemarven og derved ofte neutropeni, hvor der er et mindsket antal af neutrofile leukocytter. Under $1.000/\text{mm}^3$ frie leukocytter medfører risiko for infektion. (Normalområdet 1.800 til $7.500/\text{mm}^3$). Ved tandbehandling på patienter med under $1.000/\text{mm}^3$ leukocytter bør der derfor anvendes antibiotika (7).

Xerostomi

Kemoterapi fører ofte til nedsat spyttsekretion, men efter endt behandling normaliseres spytmængden igen efter en periode, gerne $\frac{1}{2}$ -1 år (5).

Den nedsatte spytmængde medfører øget risiko for udvikling af caries, candidiasis og bakterielle infektioner samt ændrer smagsoplevelsen.

Behandlingen består i optimering af mundhygiejnen samt forebyggelse af caries med fluorpræparat i høj koncentration for alle patienter med forøget cariesrisiko. Fx kan der anvendes Duraphat tandpasta 5.000 ppm (17), fluorpensling, fluorskylning eller fluortyggegummi, hvis dette kan tolereres.

Neurogene smerter

Kemoterapi kan medføre neurogene smerter generelt i kroppen. I ansigtet kan der opstå kraftige smerter i over- eller underkæben samt i tænderne, uden at klinisk og radiologisk undersøgelse kan påvise patologiske forhold.

Der er ingen umiddelbar behandling ud over symptombehandling med smertestillende midler (3). Symptomerne forsvinder spontant efter endt kemoterapi (5).

Konklusion

Patienter, der skal have udført fokussanering af tandsættet før kemoterapi, stiller krav til tandlægen i primærsektoren. Tandlægen skal udføre den nødvendige fokussanering inden 7-10 dage før forventet start af kemoterapi. Ved denne sanering af tandsættet skal tænder, der kan medføre risiko for alvorlige infektioner, saneres. Hvis dette ikke nås, kan det blive nødvendigt at udskyde starten af kemoterapi. Alvorlige orale komplikationer i form af infektion under eller efter kemoterapien behandles med antibiotika (15) i tæt samarbejde med patientens behandlende læge, evt. stedlige kæbekirurgiske afdeling, indtil patientens almentilstand tillader dette.

English summary

Guidelines for dental examination before cancer chemotherapy

The purpose of this review is to establish guidelines for dental examination before cancer chemotherapy. Patients who are undergoing chemotherapy often develop oral complications, e.g. mucositis, bacterial infection, Candida infection, xerostomia, neutropenia, thrombocytopenia and various viral infections. The dental management is performed by the patient's private dentist. The dentist has to ensure that there are no teeth which can create a risk for the patient's health, before the start of chemotherapy. The dental team needs to participate actively in the delivery and maintenance of proper dental care to control oral complications that may arise due to chemotherapy. Potential sites of oral infection have to be eliminated 7 to 10 days before start of chemotherapy.

Litteratur

1. Sundhedsstyrelsen. Kræftstatistik baseret på Landspatientregisteret 2000-2004 2006; 2: 1-15.
2. Mikael Rørth. Basisbog i Medicin og Kirurgi. 1. udg. 1999. P. 729-40.
3. Huber MA, Terezhalmay GT. The medical oncology patient. Quintessence Int 2005; 36: 383-402.
4. Wilson J, Rees JS. The dental treatment needs and oral side effects of patients undergoing cancer chemotherapy. European J Prosthodont Restor Dent 2005; 13: 129-34.

5. Lunn R. Oral management of the cancer patient. Part II: chemotherapy. *Probe* 1998; 32: 58-65, 68.
6. Auers KM, Colquhoun AN. Leukaemia in children. Part II. *N Z Dent J* 2000; 96: 141-4.
7. Clinical guideline on Dental Management of Pediatric Patient Receiving Chemotherapy, Hematopoietic Cell Transplantation, and/or Radiation. *Am Acad Pediatr Dent* 2004; 26: 144-9.
8. Edward CA. A brief overview of the oral complications in paediatric oncology patient and suggested management strategies. *ASDC J Dent Child* 1998; 65: 468-73.
9. Rothstein JP. Cancer chemotherapy and oral care. *Dent Today* 2004; 23: 86-91.
10. Kathryn G. Oral Care for Patients Undergoing Cancer Therapy. *Dent Today* 2002; 21: 50-5.
11. Raber-Durlacer JE, Epstein JB, Raber J, van Dissel JT, van Winkelhoff AJ, Guiot HF et al. Periodontal infection in cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *Support Care Cancer* 2002; 10: 466-6.
12. Barker GJ. Current practices in the oral management of the patient undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 1999; 7: 17-20.
13. Chung EM, Sung EC. Dental management of the chemoradiation patient. *J Calif Dent Assoc* 2006; 34: 735-42.
14. Epstein JB, Stevenson-Moore P. Periodontal disease and periodontal management in patients with cancer. *Oral Oncol* 2001; 37: 613-9.
15. Toljanic JA, Ali M, Haraf DJ, Vokes EE, Moran WJ, Panje WR. A prospective pilot study to evaluate a new dental assessment and treatment paradigm for patient scheduled undergo intensive chemotherapy for cancer. *Cancer* 1999; 85: 1843-8.
16. Damn Neville, Bouquot Allen. *Oral & Maxillofacial Pathology*. Second ed. Mosby; 2002. p. 261-68.
17. Ekstrand K. Tandpasta med 5000 ppm fluorid. *Tandlægebladet* 2006; 3: 230-3.

Forfatteroplysninger:

Thorkild Brandtberg Knudsen, uddannelsestandlæge.
 Kæbekirurgisk afdeling Glostrup Hospital.

Morten Schiodt, ledende overtandlæge, specialtandlæge, dr.odont.
 Kæbekirurgisk afdeling, Glostrup Hospital, Ndr. Ringvej 69, 2600 Glostrup.