

Raziskovalni članek / Research article

PREPREČEVANJE VNETJA USTNE SLUZNICE PRI OTROCIH, KI PREJEMAJO KEMOTERAPIJO

PREVENTION OF ORAL MUCOSITIS IN CHILDREN RECEIVING CHEMOTHERAPY

U. Potočnik¹, J. Jazbec², T. Tomažević³

(1) *Odsek za dentalno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija*

(2) *Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

(3) *Oddelek za otroško in preventivno zobozdravstvo, Stomatološka klinika, Klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

IZVLEČEK

Kemoterapija je navadno prva izbira zdravljenja raka pri otrocih. Kljub napredku v razvoju kemoterapije se še vedno pojavljajo klinično pomembni in včasih celo terapevtsko omejujoči neželeni učinki, med katere uvrščamo tudi vnetje ustne sluznice (oralni mukozitis). V prispevku predstavljamo raziskavo, ki je potekala na Kliničnem oddelku za otroško hematologijo in onkologijo na Pediatrični kliniki v Ljubljani od avgusta 2012 do julija 2013. Z raziskavo smo želeli preučiti uspešnost preprečevanja oralnega mukozitisa z raztopino kalcija in fosfata (Caphosol® (EUSA Pharma, Oxford, Velika Britanija)). V raziskavo smo povabili in vključili 18 bolnikov (9 v testno skupino in 9 v kontrolno skupino), zaključilo pa jo je 16 bolnikov (7 v testni skupini in 9 v kontrolni skupini). Bolniki v testni skupini so poleg standardiziranega protokola nege ustne sluznice uporabljali tudi raztopino kalcija in fosfata. V testni skupini smo prepoznali v povprečju 0,9±0,9 vseh epizod oralnega mukozitisa na bolnika, v kontrolni skupini pa 2,6±1,7 epizod. Razlike v številu vseh epizod oralnega mukozitisa na bolnika so bile med skupinama statistično značilne ($p=0,023$). Na osnovi rezultatov menimo, da se je število epizod oralnega mukozitisa pri bolnikih, ki so ustno votlino izpirali z raztopino kalcija in fosfata, v primerjavi s številom epizod pri bolnikih, ki raztopine niso uporabljali, pomembno zmanjšalo.

Ključne besede: zdravljenje raka, otroci, oralni mukozitis, raztopina kalcija in fosfata.

ABSTRACT

Chemotherapy is usually the first choice of treatment for cancer in children. Despite progress in the development of chemotherapy, there are still clinically important, sometimes therapy-limiting side effects, including inflammation of the oral mucosa (oral mucositis). This article presents a study that took place in the Department of Oncology and Haematology, University Children's Hospital, Medical Centre Ljubljana, from August 2012 to July 2013. We aimed to examine the possibility of preventing oral mucositis with a solution of calcium and phosphate (Caphosol® (EUSA Pharma, Oxford, UK)). Eighteen patients (9 in the test and 9 in the control group) were enrolled. 16 patients (7 in the test, 9 in the control group) completed the study. Patients in the test group used a solution of calcium and phosphate in addition to the standardized protocol for oral care. The mean number of episodes of oral mucositis per patient in the test group was 0.9 ± 0.9 compared to 2.6 ± 1.7 in the control group. The differences in the number of episodes of oral mucositis per patient between the two groups were statistically significant ($p = 0.023$). Based on our results, it can be concluded that the number of episodes of oral mucositis in patients who rinsed the oral cavity with a solution of calcium and phosphate decreased significantly compared with the number of episodes in patients who did not use the solution.

Keywords: cancer treatment, children, oral mucositis, solution of calcium and phosphate.

IZHODIŠČE

Pediatrični bolniki predstavljajo manj kot 1 % populacije bolnikov z rakom, kljub temu pa je rak drugi najpomembnejši dejavnik umrljivosti v otroški populaciji. Kemoterapija je navadno prva izbira zdravljenja raka pri otrocih in povprečno traja 1–3 leta, odvisno od diagnoze (1). Kljub napredku v razvoju kemoterapije se še vedno pojavljajo klinično pomembni in včasih celo terapevtsko omejujoči neželeni učinki (2). Najpogostejši stranski učinki so alopecija (izpadanje las), slabost, bruhanje, mielosupresija (trombocitopenija, nevtropenija) in zapleti v ustni votlini: kserostomija (suha usta), bakterijske, glivične in virusne okužbe, izguba okusa, zobna gniloba, osteonekroza in vnetje ustne sluznice (oralni mukozitis) (1, 3, 4).

Oralni mukozitis je vnetje ustne sluznice, ki se pojavi zaradi delovanja kemoterapevtskih agensov ali ionizirajočega sevanja na hitro deleče se celice ustne votline. Je iatrogeno povzročeno vnetje, ki se navadno začne z aplazijo celic 7.–14. dan po dajanju kemoterapije. Struktura epitela se poruši in epitel se prekine, zato nastanejo številne razjede. Večina poškodb se pojavi na nekeratiniziranem epitelu,

torej na sluznicah lic, ob straneh in pod jezikom ter na sluznici dna ustne votline. Sluznične spremembe so začasne (5). Oralni mukozitis se razvije pri 52–81 % otrok, ki jih zdravimo s kemoterapijo (6). Pri večini se pojavi v 2. tednu po začetku kemoterapije in se v 98,3 % pozdravi v dveh tednih (7).

Znaki oralnega mukozitisa so edem, eritem, razjede, nastanek psevdomembran, večja proizvodnja sluzi, zmanjšano izločanje sline in krvavitve. Simptomi obsegajo tudi neugodje in bolečino (8, 9). Poleg omenjenih simptomov oralni mukozitis pomembno vpliva tudi na kakovost življenja, potek zdravljenja, stroške zdravljenja in končno napoved izida bolezni (2, 10).

Eden od pripravkov, ki ga lahko uporabljamo pri preprečevanju in zdravljenju oralnega mukozitisa, je raztopina kalcija in fosfata Caphosol® (EUSA Pharma, Oxford, Velika Britanija). Namenjena je vzpostavitvi normalnega ionskega ravnovesja in vrednosti pH v ustni votlini. Raztopina kalcija in fosfata vlaži in čisti ustno votlino, jezik in žrelo, vzdrževala pa naj bi tudi integriteto ustne sluznice (11). Proizvajalec učinkovitost delovanja raztopine pripisuje visoki koncentraciji kalcijevih in fosfatnih



Slika 1: Oralni mukozitis na bukalni sluznici (3. stopnje po lestvici SZO).

Figure 1. Oral mucositis on the buccal mucosa, grade 3 according to WHO scale.

ionov, ki naj bi blagodejno delovali na ustno sluznico z difuzijo ionov v znotrajcelični epitelni prostor in prepojili sluznične razjede (12). V raziskavah, objavljenih leta 2003 in leta 2011, so enako raztopino uporabili kot sredstvo za preprečevanje oralnega mukozitisa. Izsledki obeh raziskav so pokazali, da se je pri bolnikih, ki so si preventivno izpirali usta z raztopino kalcija in fosfata, oralni mukozitis pojavil enkrat redkeje glede na kontrolno skupino (8, 12). Manjša je bila tudi stopnja nastalega oralnega mukozitisa, krajše trajanje, bolniki so doživljali manj intenzivne bolečine in tako potrebovali manj analgetikov v primerjavi s kontrolno skupino (8, 12).

PREISKOVANCI IN METODE

Prospektivna randomizirana raziskava je potekala na Kliničnem oddelku za otroško hematologijo in onkologijo na Pediatrični kliniki v Ljubljani od avgusta 2012 do julija 2013. Odobrila jo je Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (številka 64/07/12). Z raziskavo smo želeli preveriti, ali lahko s preventivno uporabo raztopine kalcija in fosfata pri pediatričnih bolnikih zmanjšamo pogostost oralnega mukozitisa oz. vplivamo na intenzivnost oralnega mukozitisa, če se ta pojavi.

V raziskavo so bili vključeni bolniki, katerih starši oz. skrbniki so se strinjali s sodelovanjem otro-

ka v raziskavi. Vključeni bolniki so imeli jasno postavljeno diagnozo hematološki ali solidni rak s predvidenim zdravljenjem s kemoterapijo in niso imeli drugih bolezni ustne votline. Iz raziskave smo izključili bolnike, mlajše od dveh let, saj smo ocenili, da jih ne bi mogli vključiti ne v testno skupino (večja verjetnost zaužitja raztopine kalcija in fosfata) in ne v kontrolno skupino (manjša sposobnost držanja odprtih ust med pregledom ustne votline).

V raziskavo smo povabili in vključili 18 bolnikov, ki so ustrezali vsem merilom (9 bolnikov v testno skupino in 9 bolnikov v kontrolno skupino), zaključilo pa jo je 16 bolnikov (7 bolnikov v testni skupini in 9 bolnikov v kontrolni skupini). Razloga za izključitev iz raziskave sta bila nepopolno upoštevanje protokola ustne nege z raztopino kalcija in fosfata ter smrt kmalu po prvem bloku kemoterapije.

Vsem bolnikom v testni skupini in v kontrolni skupini smo predstavili enoten protokol ustne nege za ohranjanje zdravja zob in obzobnih tkiv ter zmanjševanja števila mikroorganizmov v ustni votlini. Izročili smo jim tudi zloženko z osnovnimi informacijami o oralnemu mukozitisu in ustni negi ter ustrezno mehko zobno ščetko in zobno pasto. Bolniki v testni skupini so dodatno uporabljali še raztopino kalcija in fosfata po navodilu, naj od začetka kemoterapije ustno votlino preventivno izpirajo z omenjeno raztopino. Vsak bolnik je ob vsakem novem bloku kemoterapije prejel 12 majhnih plastičnih vial raztopine: 6 plastičnih vial z raztopino fosfata (viala A) in 6 plastičnih vial z raztopino kalcija (viala B). Pred uporabo so v čistem kozarcu premešali polovico vsake od obeh vial v razmerju 1:1 in tako pripravili 15 ml raztopine za izpiranje. Z izpiranjem so bolniki začeli prvi dan kemoterapije in končali tretji dan, ko so raztopini porabili. Ustno votlino so izpirali štirikrat na dan: v ustih so jo žvrkljali 1 minuto, nato pa so jo izpljunili. Hranjenju in pitju so se bolniki izogibali vsaj 15 minut po izpiranju ustne votline z raztopino kalcija in fosfata. Če se je pojavil oralni mukozitis, so bolniki prejali dodatne plastične vial raztopine kalcija in fosfata.

Ustno sluznico bolnikov je v času bivanja na oddelku dva- do trikrat na teden ocenjeval preiskovalec, pri pregledu pa je uporabljal svetilko za pregled ustne votline in leseno lopatko za odmik lic in jezika. Ob pojavu oralnega mukozitisa je zabeležil stopnjo po lestvici SZO (0 – brez sprememb, 1 – eritem in občutljivost, 2 – boleča razjeda, uživa normalno trdo hrano, 3 – boleča razjeda, uživa tekočo hrano, 4 – boleča razjeda, potrebna je parenteralna prehrana) (13).

Za izračun razlik v povprečnem številu vseh epizod oralnega mukozitisa na bolnika med testno in kontrolno skupino smo uporabili neparametrični Mann-Whitneyev test. Kot statistično značilne smo upoštevali vrednosti p , manjše od 0,05. Statistično analizo smo opravili s pomočjo programa SPSS, verzija 13 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

REZULTATI

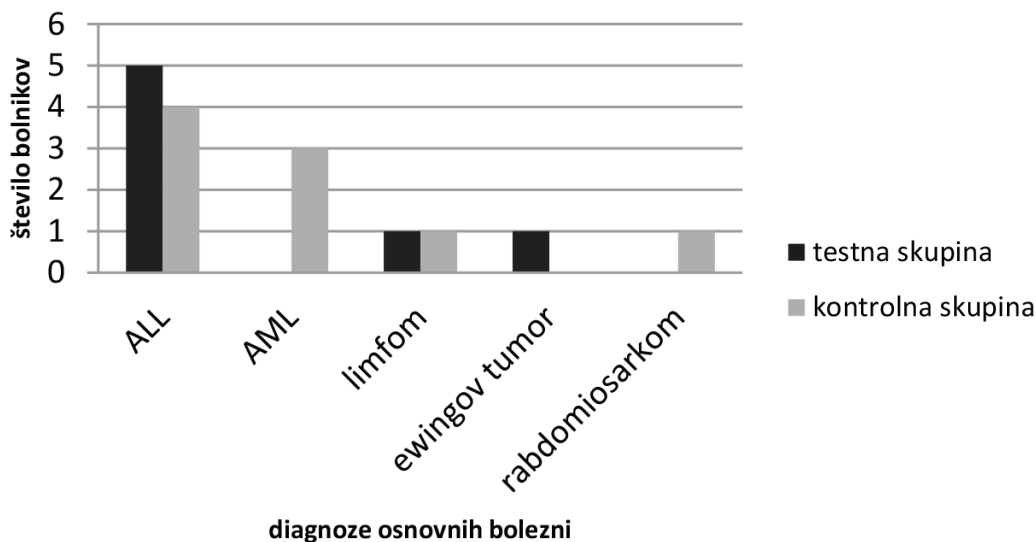
V testni skupini je bilo 7 bolnikov, 3 dečki in 4 deklice, povprečna starost pa je bila 11,1 leta. V kontrolni skupini je bilo 9 bolnikov, od tega 5 deč-

kov in 4 deklice s povprečno starostjo 8,6 let. Na Sliki 2 predstavljamo diagnoze bolnikov v obeh skupinah.

V testni skupini so imeli oralni mukozitis 4 bolniki, v kontrolni pa 8 bolnikov. Na Sliki 3 prikazujemo porazdelitev bolnikov glede na število epizod oralnega mukozitisa v testni skupini in v kontrolni skupini. Ena epizoda oralnega mukozitisa je čas od pojava mukozitisa do njegove zacelitve.

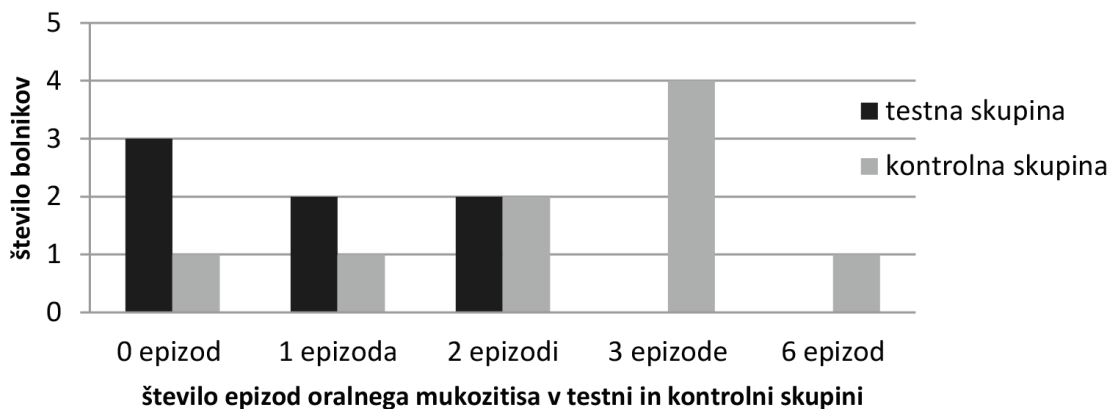
V testni skupini je bilo na bolnika v povprečju $0,9 \pm 0,9$ vseh epizod oralnega mukozitisa, v kontrolni pa $2,6 \pm 1,7$ vseh epizod. Razlike v številu vseh epizod oralnega mukozitisa na bolnika med skupinama so bile statistično značilne ($p = 0,023$). Blago obliko oralnega mukozitisa smo ugotovili pri 4 bolnikih v testni skupini in pri 7 bolnikih v kontrolni skupini. Porazdelitev bolnikov glede na število epizod blagega oralnega mukozitisa prikazujemo na Sliki 4.

V povprečju so imeli bolniki v testni skupini $0,6 \pm 0,5$ (0–1) epizod blagega oralnega mukozitisa na bolnika, v kontrolni skupini pa $1,1 \pm 1,0$ (0–3)



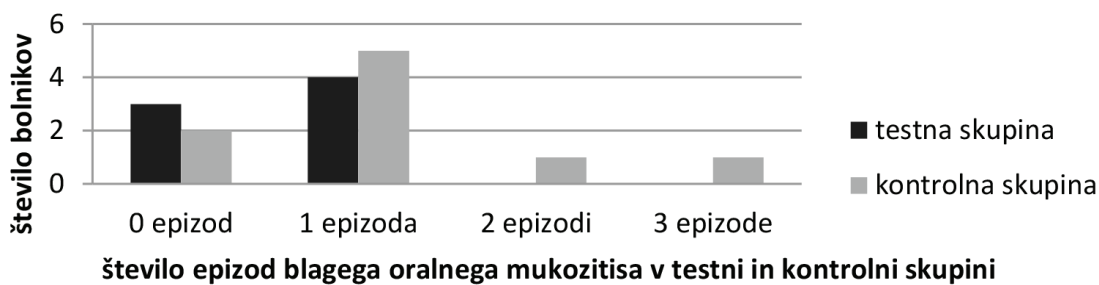
Slika 2: Diagnoze osnovnih bolezni v testni in kontrolni skupini (ALL – akutna limfoblastna levkemija, AML – akutna mieloična levkemija).

Figure 2. Diagnosis of the underlying disease in the test and control groups (ALL – acute lymphoblastic leukaemia, AML – acute myeloid leukaemia).



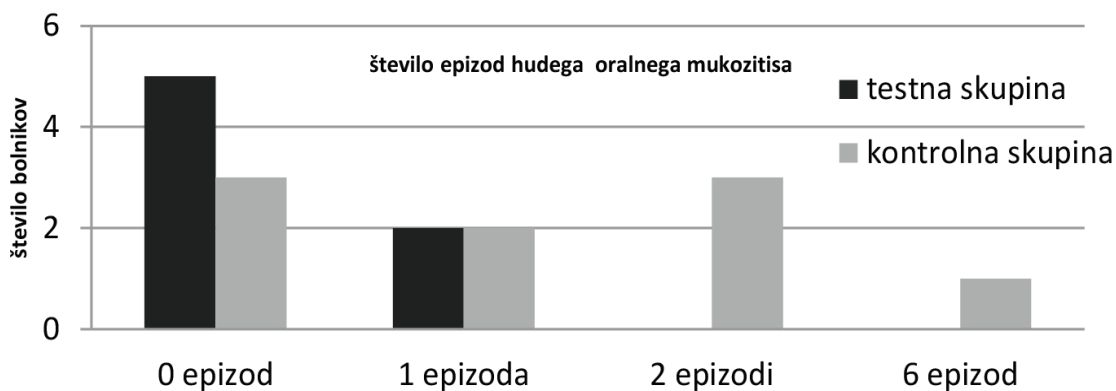
Slika 3: Razporeditev bolnikov v testno in kontrolno skupino glede na število epizod oralnega mukozitisa.

Figure 3. Distribution of patients in test and control group according to the number of episodes of oral mucositis.



Slika 4: Razporeditev bolnikov v testno in kontrolno skupino glede na število epizod blagega oralnega mukozitisa.

Figure 4. Distribution of patients in test and control group according to the number of episodes of mild oral mucositis.



Slika 5: Razporeditev bolnikov v testno in kontrolno skupino glede na število epizod hudega oralnega mukozitisa.

Figure 5. Distribution of patients in test and control group according to the number of episodes of severe oral mucositis.

epizod na bolnika. Razlike v povprečnem številu epizod blagega oralnega mukozitisa na bolnika med skupinama niso bile statistično značilne ($p=0,212$).

Hudo obliko oralnega mukozitisa smo zabeležili pri dveh bolnikih v testni skupini in pri 6 bolnikih v kontrolni skupini. Porazdelitev bolnikov glede na število epizod hudega oralnega mukozitisa prikazujemo na Sliki 5.

Povprečno število epizod hudega oralnega mukozitisa na bolnika je bilo v testni skupini $0,3 \pm 0,5$ (0–1), v kontrolni skupini pa $1,6 \pm 1,9$ (0–6). Razlike v povprečnem številu epizod hude oblike oralnega mukozitisa na bolnika med skupinama niso bile statistično značilne ($p=0,067$).

ZAKLJUČEK

Oralni mukozitis je eden pomembnejših neželenih učinkov zdravljenja raka s kemoterapijo, za nekatere celo najhujši (3). Povzroči lahko slabši vnos hranil (hrane in pijače), bolečine, težave pri govorjenju, krvavitve in motnje spanja. Včasih je oteženo že požiranje slin (14, 15). V literaturi navajajo različne strategije za preprečevanje oralnega mukozitisa. Kot najuspešnejši omenjajo krioterapijo in uporabo keratinocitnega rastnega dejavnika (Palifermin®) (16). Z našo raziskavo smo želeli ugotoviti, ali lahko z izpiranjem ustne votline z raztopino kalcija in fosfata zmanjšamo pogostost oralnega mukozitisa pri bolnikih, ki se zdravijo s kemoterapijo, in ali lahko vplivamo tudi na manjšo intenzivnost oralnega mukozitisa.

Predpostavili smo, da lahko s preventivno uporabo raztopine kalcija in fosfata zmanjšamo pogostost oralnega mukozitisa. V testni skupini so bolniki usta izpirali z raztopino kalcija in fosfata; oralni mukozitis se je razvil pri 4 od 7 bolnikov (57,1 %). V kontrolni skupini bolniki raztopine kalcija in fosfata niso uporabljali, mukozitis pa se je pojavil pri kar 8 od 9 bolnikov (88,9 %).

V raziskavi, objavljeni leta 2011, s katero so preverjali učinkovitost raztopine kalcija in fosfata za izpiranje ust pri odraslih bolnikih, ki so prejeli kemoterapijo pred avtologno presaditvijo krvnih celic, so ugotovili, da se je oralni mukozitis v testni skupini pojavil pri 50 % bolnikov, v kontrolni pa so oralni mukozitis razvili prav vsi bolniki (8). Manjšo pojavnost oralnega mukozitisa v testni skupini smo opazili tudi mi: v kontrolni skupini je imelo oralni mukozitis skoraj 32 % bolnikov več kot v testni skupini.

Na osnovi rezultatov naše raziskave lahko sklepamo, da se je pojavnost števila epizod oralnega mukozitisa pri bolnikih, ki so ustno votlino izpirali z raztopino kalcija in fosfata, pomembno zmanjšala v primerjavi s številom epizod pri bolnikih, ki raztopine niso uporabljali ($p=0,023$).

Predpostavili smo tudi, da bodo imeli bolniki v testni skupini zaradi preventivne uporabe raztopine kalcija in fosfata manjšo intenzivnost oralnega mukozitisa v primerjavi s kontrolno skupino bolnikov, ki raztopine kalcija in fosfata ne bodo uporabljali.

Blago obliko oralnega mukozitisa smo opredelili kot mukozitis stopnje 1 ali 2 po klasifikaciji oralnega mukozitisa SZO, hudo obliko oralnega mukozitisa pa kot mukozitis stopnje 3 ali 4 po klasifikaciji SZO (13).

Primerjali smo število epizod blage in hude oblike oralnega mukozitisa med testno in kontrolno skupino. Razlike med skupinama glede na število epizod blagega oralnega mukozitisa na bolnika niso bile statistično značilne ($p=0,212$). Sklepamo lahko, da izpiranje ustne votline z raztopino kalcija in fosfata ni vplivalo na pojavnost blagega oralnega mukozitisa.

V testni skupini sta imela hudo obliko oralnega mukozitisa 2 od 7 bolnikov (28,6 %), v kontrolni skupini pa je imelo hudo obliko oralnega mukozitisa kar 6 od 9 bolnikov (66,7 %). Rezultati naše raziskave so nakazali, da bi z izpiranjem ustne

votline z raztopino kalcija in fosfata lahko vplivali na manjšo intenzivnost oralnega mukozitisa, vendar pa so bile razlike med skupinama na meji statistične značilnosti ($p=0,067$).

Dosedanje raziskave o uporabi raztopine kalcija in fosfata so izvajali na vzorcu odraslih bolnikov. V naši raziskavi pa smo preverili učinkovitost raztopine kalcija in fosfata na vzorcu otrok in mladostnikov, ki so zaradi večje delitvene zmožnosti epitelnih celic bistveno bolj dovzetni za razvoj oralnega mukozitisa (3, 4, 9). Rezultati raziskave so pokazali, da z izpiranjem ustne votline z raztopino kalcija in fosfata zmanjšamo pogostost oralnega mukozitisa pri pediatričnih bolnikih, ki se zdravijo s kemoterapijo. Te ugotovitve lahko pripomorejo k izboljšanju protokola ustne nege, s čimer bi lahko učinkovito zmanjšali tudi verjetnost nastanka oralnega mukozitisa pri bolnikih, ki se zdravijo s kemoterapijo, ter ublažili bolečine, možnost vdora mikroorganizmov iz ustne votline v kri in sepsa. Tako bi pripomogli k bistveno večji kakovosti življenja, zmanjšali pojavnost depresij in anksioznosti zaradi oralnega mukozitisa ter znižali stroške zdravljenja.

Naša raziskava pa ima tudi pomembno slabost – majhno število vključenih bolnikov. Zato je posploševanje izsledkov raziskave na celotno populacijo bolnikov, ki se zdravijo s kemoterapijo, precej tvegano, saj preučevani vzorec predstavlja le majhen delež vseh bolnikov. Premajhnemu vzorcu je botrovala predvsem časovna omejenost raziskave, ki je v celoti trajala manj kot leto dni.

LITERATURA

- Chen CF, Wang RH, Cheng SN, Chang YC. Assessment of chemotherapy-induced oral complications in children with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs* 2004; 21 (1): 33-9.
- Gibson F, Auld ME, Bryan G, Coulson S, Craig JV, Glennly A-M. A systematic review of oral assessment instruments. *Cancer Nurs* 2010; 33 (4): 1-19.
- Cauwels C, Martens LC. Low level laser therapy in oral mucositis: a pilot study. *Eu Archiv Paediatr Dentistr* 2011; 12 (2): 118-23.
- Umameshwar RNM, Ramana GV, Rani PU. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer. *Neoplasia* 2004; 10: 1-9.
- Cheng KKF, Goggins WB, Lee VWS, Thompson DR. Risk factors for oral mucositis in children undergoing chemotherapy: A matches case-control study. *Oral Oncol* 2008; 44: 1019-25.
- Fadda G, Campus G, Luglie PF. Risk factors for oral mucositis in pediatric oncology patients receiving alkylant chemotherapy. *BMC Oral Health* 2006; 6: 1-8.
- Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of allogenic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer* 2007; 15: 491-6.
- Wasko-Gabrowska A, Rzepecki P, Oborska S, Brazal J, Gawronski K, Mlot B et al. Efficiency of supersaturated calciumphosphat mouth rinse treatment in patients receiving high-dose melphalan or BEAM prior to autologous blood stem cell transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* 2011; 43: 3111-3.
- Potting CMJ, Uitterhoeve R, Scholte Op Reimer W, Van Achterburget T. The effectiveness of commonly used mouth wash esfor the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: a systematic review. *Eu J Cancer Care* 2006; 15: 431-9.
- Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 277-84.
- EUSA Pharma. About Caphosol [internet]. United Kingdom: EUSA Pharma; 2011 [citirano 2012 Okt 31]. Dosegljivo na <http://live.caphosol.com/en/PAT/about-caphosol.aspx>
- Papas AS, Clark RE, Martuscelli G, O'Loughlin, Johansen E, Miller KB. A prospective randomized trial for prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 705-12.

13. World Health Organisation. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 1979.
14. Fong Cheng KK, Lee V, Li HC, Goggins, Thompson DR, Yuen HL et al. Incidence and risk factors of oral mucositis in pediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. *Oral Oncol* 2011; 47: 153-62.
15. McGuire DB. Barriers and strategies in implementation of oral care standards for cancer patients. *Support Care Cancer* 2003; 11: 435-41.
16. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane summaries* [internet]. 2013 [citirano 2013 Feb 28]. Dosegljivo na: <http://summaries.cochrane.org/CD000978/interventions-for-preventing-oral-mucositis-for-patients-with-cancer-receiving-treatment#sthash.DUZY11RS.dpuf>

Kontaktna oseba / Contactperson

Urša Potočnik, štud. dent. med.
Medicinska fakulteta
Odsek za dentalno medicino
Vrazov trg 2
SI-1000 Ljubljana

Prispelo / Received: 2.10.2013**Sprejeto / Accepted: 30.12.2013**