

POŠKODBE USTNE SLUZNICE ZARADI ZDRAVLJENJA S CITOSTATIKI

Tanja Čufer

UVOD

Uspešnost zdravljenja rakavih obolenj se je v zadnjih letih zvečala predvsem na račun tako imenovanega kombiniranega zdravljenja, vse več rakavih obolenj zdravimo s kombinacijo kirurgije, radioterapije in kemoterapije. Večina rakavih bolnikov je zdravljena tudi s kemoterapijo. Navkljub novim, manj toksičnim citostatikom, spremljajo zdravljenje s citostatiki še vedno številni stranski pojavi. Med najpogostejšimi je okvara ustne sluznice, do katere pride kar pri 40% bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo.

VZROKI ZA OKVARE USTNE SLUZNICE

Citostatiki ne okvarjajo le rakavih celic, ampak tudi normalne celice. Zaradi njihovega mehanizma delovanja okvarjajo predvsem hitro se deleče celice, kot so epiteljske celice sluznic. Epiteljske celice sluznice zdravega človeka se popolnoma obnovijo v 7-14 dneh. Citostatiki okvarjajo te hitro se deleče celice, ki ščitijo globlje dele sluznice pred mehaničnimi in kemičnimi poškodbami ter vdorom mikroorganizmov v globino. Tako okvarjena in razgaljena sluznica je veliko bolj ranljiva. Citostatiki okvarjajo vse sluznice gastrointestinalnega trakta od ustne sluznice, sluznice požiralnika do črevesne sluznice, vendar pa so klinično najpogostejše vidne okvare ustne sluznice.

Poleg neposredne okvare ustne sluznice (direktno stomatotoksično delovanje) povzročajo citostatiki tudi posredne okvare ustne sluznice (indirektno stomatotoksično delovanje) (Tabela 1).

Tabela 1. Mehanizem okvare ustne sluznice s citostatiki

* neposredna okvara (neposredno stomatotoksično delovanje)

* posredna okvara (posredno stomatotoksično delovanje)

* okvara žlez slinavk (suha usta)

* zavora kostnega mozga (nevtropenija)

Citostatiki posredno povzročajo dodatne okvare ustne sluznice prek okvare žlez slinavk in prek okvare kostnega mozga. Zaradi okvare slinavk lahko pride ob citostatskem zdravljenju do slabšega izločanja sline in posledično suhih ust (xerostomia). Ob pomanjkanju sline, ki ima zaščitno vlogo v ustni votlini, je ustna sluznica bolj ranljiva. Do hudih okvar ustne sluznice, ki jih najpogosteje povzroča prav pomanjkanje sline, pride večinoma ob sočasnem zdravljenju s kemoterapijo in z obsevanjem. Drugi pomemben neposreden vzrok okvare ustne sluznice ob zdravljenju s citostatiki pa je njihovo delovanje na kostni mozeg. Citostatiki zavirajo delovanje kostnega mozga (mielosupresivno delovanje). Posledica tega so levkopenije in trombocitopenije, ki pogosto spremljajo zdravljenje s citostatiki. Levkopenični bolniki imajo oslABLJENO imunsko odpornost in so bolj dojemljivi za okužbe. Prav okužbe z različnimi mikroorganizmi dodatno prizadenejo že tako okvarjeno sluznico in povzročajo hude stomatitisov. Zaradi sočasnega delovanja na ustno sluznico in kostni mozeg prihaja prav pri bolnikih, zdravljenih z visokimi odmerki citostatikov, do hudih stomatitisov.

Vsi citostatiki ne povzročajo okvare ustne sluznice v enaki meri (Tabela 2).

Tabela 2. Citostatiki, ki okvarjajo ustno sluznico

Pogosto:	metotreksat 5-fluorouracil doksorubicin epidoksorubicin daunorubicin
Redkeje:	nitrogen mustard ciklofosfamid ifosfamid mitoksantron vinblastin bleomicin mitomicin cisplatin

Med citostatiki, ki najpogosteje okvarjajo ustno sluznico, je na prvem mestu metotreksat, sledijo mu 5-fluorouracil ter antraciklinski antibiotiki od doksorubicina in epidoksorubicina do daunorubicina. Redkeje povzročajo okvare ustne sluznice nitrogen mustard, ciklofosfamid in ifosfamid, mitoksantron, vinblastin, bleomicin, mitomicin in cisplatin. Izjemoma lahko povzročajo okvare tudi drugi citostatiki. Okvara ustne sluznice ni odvisna le od citostatika samega, ampak tudi od doze in načina aplikacije zdravila. Način aplikacije (kratkotrajne ali dolgotrajne infuzije) lahko značilno spremeni presnovo in izločanje citostatika, posledica tega pa je spremenjena toksičnost.

Okvara ustne sluznice ni odvisna le od uporabljenega citostatika, ampak tudi od bolnika samega. Okvara je namreč odvisna od vrste bolezni, starosti bolnika, funkcije vitalnih organov in saniranosti zobovja pred zdravljenjem. Okvare ustne sluznice so pogostejše pri bolnikih s hemoblastozami (levkemije in limfomi), in sicer zaradi slabšega imunskega stanja teh bolnikov in njihove večje podvrženosti infektom. Okvare ustne sluznice so pogostejše pri mlajših bolnikih. Delno je tega krivo relativno večje število bolnikov z levkemijami in limfomi med mlajšimi bolniki, vendar pa tudi pri bolnikih z enakimi malignomi zasledimo pogostejše okvare ustne sluznice prav pri mlajših. Vzrok naj bi bila živahnejša delitev in obnova celic ustne sluznice pri mladih. Okvare ustne sluznice so pogostejše pri bolnikih z oslajeno funkcijo vitalnih organov. Citostatiki se izločajo predvsem prek ledvic in jeter. Oslajeno delovanje teh organov povzroči slabše izločanje in povečano toksičnost citostatikov. Če slabše delujejo ledvice, lahko pride do hudih stomatitisov po zdravljenju z metotreksatom. Ker se metotreksat izloča pretežno prek ledvic, se ob slabšem izločanju zdravilo dalj časa in v višjih koncentracijah zadržuje v telesu in povzroči hujšo okvaro celic. Dozo citostatikov moramo zato prilagoditi delovanju vitalnih organov. Pogost vzrok hujših okvar ustne sluznice je tudi nesaniro zobovje. Pred začetkom zdravljenja s citostatiki je potrebno zobovje sanirati, kajti nesaniro zobovje je izvor infektov in mehaničnih okvar sluznice med kemoterapijo.

KLINIČNA SLIKA STOMATITISA

Okvara ustne sluznice se kaže v obliki stomatitisa, ki se večinoma pojavi 5. do 7. dne po citostatskem zdravljenju. V primeru, da ne pride do sočasnega hujše oviranega delovanja kostnega mozga in levkopenije, se stanje ponavadi izboljša v 2 do 3 tednih po

citostatskem zdravljenju. V primeru hujše levkopenije pa ne moremo pričakovati izboljšanja stomatitisa, dokler se ne zvišajo vrednosti levkocitov.

Stopnja okvare ustne sluznice s citostatiki je različna - od blage rdečine do hudih razjed, ki zajamejo vso sluznico. Po kriterijih Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) ločimo štiri stopnje stomatitisa (Tabela 3).

Tabela 3. Stopnje okvare ustne sluznice (po WHO)

1. blaga stopnja:	rdečina ustne sluznice
2. zmerna stopnja:	rdečina ter posamezne razjede, mogoče je uživanje normalne hrane
3. huda stopnja:	obsežne razjede po večjem delu sluznice, mogoče je uživanje tekoče hrane
4. zelo huda stopnja:	globoke, krvaveče razjede po vsej sluznici, uživanje hrane je onemogočeno

Blag stomatitis prve stopnje se kaže v obliki rdečine ustne sluznice, zmerni stomatitis druge stopnje se kaže v obliki izoliranih manjših razjed, posejanih po sicer pordeli ustni sluznici. O stomatitisu druge stopnje govorimo tudi, kadar se na pordeli sluznici pojavijo bele, pajčevinaste obloge, ki so posledica glivične infekcije ustne sluznice. Obsežne zlivajoče se razjede, ki zajamejo večji del ustne sluznice, pa kažejo, da gre za hud stomatitis tretje stopnje. Do tako obsežnih razjed pride ponavadi zaradi bakterijske infekcije okvarjene sluznice. Zelo hude stomatitise četrte stopnje pa srečamo ponavadi pri bolnikih z levkopenijo. Za stomatitis četrte stopnje so

značilne globoke, krvaveče razjede, ki prizadenejo večji del sluznice. Velikokrat je splošno stanje teh bolnikov slabo in so tudi vročni. Zaradi prodora bakterij iz teh razjed v krvni obtok lahko pride do septikemij in tudi življenje ogrožajočih septičnih stanj. Zlasti pri limfomskih in levkemičnih bolnikih v levkopeniji so glivične okužbe ustne sluznice lahko vzrok sistemskih mikoz. Stomatitis četrte stopnje je resna, življenje ogrožajoča komplikacija, ki jo lahko povzroča zdravljenje s citostatiki.

Spremembe ustne sluznice se najpogosteje pojavijo na obrazni sluznici, sluznici spodnje ustnice, mehkega neba in vrha jezika. Po zdravljenju z visokimi odmerki pa se pogosto pojavijo vnetja dlesni. Pride lahko do hudega nekrozantnega gingivitisa, ki je zlasti pogost pri bolnikih z nesaniranim zobovjem.

Ob zdravljenju z visokimi odmerki citostatikov s podporo kostnega mozga ali perifernih matičnih celic se pri številnih bolnikih pojavi hud stomatitis. Zaradi hude levkopenije in trombocitopenije spremljajo okvaro ustne sluznice pri teh bolnikih številne okužbe in krvavitve. Pogoste so bakterijske okužbe ustne sluznice. Vzrok teh okužb so lahko sicer nepatogene bakterije, ki že normalno bivajo na sluznici, in tudi patogene bakterije. Nemalokrat se pri teh bolnikih pojavijo hude okužbe ustne sluznice z glivami, najpogosteje gre za kandidiazo in okužbo z virusi, med katerimi prednjači okužba z virusom herpesa. Vse te okužbe pogosto pri bolnikih napredujejo v življenje ogrožajoče sistemske infekcije.

Okvare ustne sluznice so pogostejše in hujše ob sočasnem zdravljenju s citostatiki in z obsevanjem. Predvsem po uporabi določenih citostatikov, kot sta npr. antraciklinska antibiotika doksorubicin in epidoksorubicin ter novejši citostatik paklitaksel, pride lahko do hudih okvar obsevane sluznice. Do okvar ne prihaja samo ob

sočasnem obsevanju, ampak tudi na sluznici, ki je bila predhodno obsevana, govorimo o tako imenovanem "recall" pojavu. Na skupno toksično delovanje citostatikov in obsevanja je zlasti občutljiva sluznica požiralnika.

PREPREČEVANJE IN ZDRAVLJENJE STOMATITISA

Za preprečevanje hujših okvar, ki vodijo v stomatitis, sta izredno pomembni skrbna ustna nega in higiena pred aplikacijo citostatikov in po njej (tabela 4).

Tabela 4. Ukrepi za preprečevanje stomatitisov

* sanacija zobovja

* redno čiščenje zob

* izpiranje ust: s fiziološko raztopino
 z raztopino sode bikarbone
 s čaji: žajbelj
 z blago antiseptično raztopino

* lokalna aplikacija: blagih antiseptikov (septolete)
 sredstev za epitelizacijo (pantenol)

Po vsakem hranjenju si mora bolnik skrbno umiti zobe in izprati ustno votlino. Za izpiranje lahko uporabimo fiziološko raztopino, prekuhano vodo, ki vsebuje dodatek sode bikarbone, ali poparek različnih zelišč. Med njimi je zaradi adstringentnega delovanja priporočljiv zlasti žajbelj. Za izpiranje lahko uporabimo tudi raztopine, ki vsebujejo snovi za boljšo regeneracijo epitela, kot je

pantotenska kislina ali pa blage antiseptike. Antiseptike lahko uporabimo tudi po izpiranju, v obliki pastil. Bolj kot vrsta tekočine je pomembno, da si bolnik redno, sistematično in večkrat temeljito očisti ustno votlino. Pomembno je tudi, da ima bolnik pred začetkom zdravljenja s citostatiki sanirano zobovje.

Za zdravljenje uporabljamo različne pripravke, odvisno od stopnje stomatitisa (Tabela 5).

Tabela 5. Zdravljenje stomatitisev

* Redno izpiranje ust

* Lokalno nanašanje: antimikotika
 antibiotika

* Lokalna aplikacija anestetika pred hranjenjem

* Sistemska aplikacija: antibiotika
 antimikotika

* Lokalna in sistemska aplikacija antivirusnih zdravil

Pri vseh stopnjah sta izrednega pomena redno in natančno čiščenje zobovja in izpiranje ust, za katero uporabljamo enake pripravke kot v preventivne namene. Če se pojavijo glivične obloge, lokalno naneseimo antimikotik v obliki gela ali tinkture. Ker se glivičnemu stomatitisu pogosto pridruži glivični ezofagitis, je pomembno, da bolnik te pripravke počasi pogoltne in da nekaj časa za tem ne uživa hrane ali tekočine. Zlasti pri bolnikih, zdravljenih z visokimi odmerki citostatikov, nekateri priporočajo preventivno aplikacijo antimikotikov. Če se pojavijo globoke razjede, z nekrotičnimi

oblogami ali celo krvavitvami, je potrebna lokalna antibiotična terapija s kremami ali mazili, ki vsebujejo antibiotik. Večinoma uporabljamo tetraciklinske antibiotike. Pred tem je potreben odvzem brisov ustne sluznice za pregled bakterij in glivic. Pred hranjenjem, ki je za takega bolnika velikokrat zelo boleče, lahko na ustno sluznico lokalno naneseemo anestetik, ponavadi ksilokain v gelu. Hude bolečine olajšajo tudi sistemski analgetiki.

Ker stomatitise velikokrat spremljajo in tudi poslabšajo levkopenije, moramo pri bolnikih s stomatitisom kontrolirati krvno sliko. Zlasti pri bolnikih z levkopenijo lahko pride do zelo hudih stomatitisov in do prodora bakterij ali glivic iz ustne sluznice v krvni obtok. Posledica tega so življenje ogrožajoče bakterijske sepse in sistemske mikoze. Zato moramo te bolnike skrbno nadzorovati, praviloma v bolnišnicah, in jih v primeru hudih levkopenij ali kliničnih znakov infekta nemudoma zdraviti s sistemskimi antibiotiki. Pred zdravljenjem moramo odvzeti kužnine za bakteriološki pregled in pregled glivic. Če sumimo, da gre za okužbo z glivicami, zdravimo te bolnike s sistemskimi antimikotiki. Zlasti pri bolnikih, zdravljenih z visokimi odmerki citostatikov in pri bolnikih s hemoblastozami, pride ob stomatitisu velikokrat do reaktivacije latentnih okužb z virusi herpesa. Obseg stomatitisa se pri teh bolnikih bistveno zmanjša ob takojšnjem lokalnem in sistemskem zdravljenju z antivirnimi zdravili, med katerimi je najpomembnejši aciklovir. Nekateri celo priporočajo, naj bolniki jemljejo preventivno aciklovir.

V zadnjem času se v literaturi pojavljajo podatki, ki govorijo o tem naj bi rastni faktorji, katerih glavno delovanje je stimulacija matičnih krvnih celic, pospešili tudi regeneracijo ustne sluznice in celjenje razjed. Lokalna aplikacija teh faktorjev, med njimi je najpogosteje omenjen GM-CSF (granulocite in makrofage

stimulirajoči faktor), naj bi prek aktivacije makrofagov pospešila celjenje razjed. Tega načina zdravljenja zaenkrat v vsakodnevni praksi še ne uporabljamo.

Veliko pozornosti moramo posvetiti tudi hrani in hranjenju bolnikov, ki imajo stomatitis. Hrana naj bo prekuhana, raje mrzla kot topla, in naj ne vsebuje močnih začimb ter snovi, ki mehanično ali kemično dražijo sluznico. Bolnikom zelo olajša subjektivne težave mrzla ali celo ledena hrana in jim tudi zelo prija. Tudi za bolnike s hudo levkopenijo ni potrebno hrane sterilizirati, pomembno je le, da hrano prekuhamo in čisto serviramo. Če se le da, bolnika hranimo po enteralni poti, parenteralna hrana je izhod v sili. V primeru hudega stomatitisa uporabljamo pasirano ali pa tekočo hrano. Danes so nam na voljo številni tekoči pripravki za enteralno prehrano. Če so okvarjene žleze slinavke in je ustna sluznica suha, bolnikom pomagamo z umetno slino.

ZAKLJUČEK

Okvara ustne sluznice je pogost stranski pojav pri zdravljenju s citostatiki. Ker večina citostatikov škoduje ustni sluznici, je pomembno, da vse bolnike pred začetkom zdravljenja natančno poučimo o pomenu skrbne ustne nege, jih spodbujamo k redni ustni negi, nadziramo stanje ustne sluznice med kemoterapijo in takoj začnemo z zdravljenjem, če pride do stomatitisa. S skrbno ustno nego lahko preprečimo ali pa vsaj omilimo marsikateri stomatitis in tako pripomoremo k bolj kakovostnemu življenju bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo. Z uvajanjem visokodozne kemoterapije ob podpori kostnega mozga ali matičnih celic se število bolnikov s hudimi okvarami ustne sluznice večja. Zato bomo morali zdravniki in medicinske sestre posvetiti več pozornosti problemu stomatitiso.

Literatura

1. *Sonin ST. Oral complications of cancer therapy. In: DeVita VT Jr, Helman S, Rosenberg SA eds. Cancer: principles and practice of oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott Co., 1993: 1264-332.*
2. *Perry MC, Yarbrow JW, eds. Toxicity of chemotherapy. Philadelphia, PA: Grune & Stratton, 1984.*
3. *Peterson DE. Oral toxicity of chemotherapeutic agents. In: Perry MC, ed. Toxicity of chemotherapy. Semin Oncol 1992; 19: 478-491.*
4. *Mitchell EP. Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents. In: Perry MC, ed. Toxicity of chemotherapy. Semin Oncol 1992; 19: 566-579.*
5. *Velepich M, Bostič Pavlovič J, Cvilak H, Čufer T: Kako olajšamo težave ob zdravljenju s kemoterapijo. Ljubljana, Onkološki inštitut 1993.*