

**Masteroppgave i odontologi
Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo
Høst 2014**

Kronisk oral transplantat-mot-vert sykdom ved allogen stamcelletransplantasjon



**Stud. odont. Elisabeth Sletten
Stud. odont. Kristina Alfsvåg Soleng**

**Veiledere:
Førsteamanuensis Bente Brokstad Herlofson
Førsteamanuensis Tine M. Søland**



Forord

En rekke medisinske tilstander får konsekvenser for munnhulen. Som tannleger har vi ansvar, ikke bare for å behandle pasientens tenner, men for å ivareta pasientens orale helse som helhet.

Dette utfordrer oss som tannleger hva gjelder kunnskap om tilstander som ikke bare rammer munnhulen primært, men også sekundært. Transplant-mot-vert-sykdom (graft versus host disease, GVHD) er en alvorlig bivirkning ved allogen stamcelletransplantasjon (ASCT), en behandling som brukes for å bekjempe maligne blodsykdommer. GVHD kan også ramme munnhulen, dette betegnes ofte som kronisk oral GVHD.

Litteraturen viser at hele 35-80 % av pasienter med kronisk GVHD har orale symptomer og manifestasjoner. Vi ønsket å se på histopatologiske karakteristika ved disse forandringene, samt finne ut hvordan dette gjør seg til syne i munnhulen. Videre ville vi finne ut hvor mange pasienter dette kunne dreie seg om. Hvem tar ansvaret for å følge opp? Og hvordan er det egentlig å leve med kronisk oral GVHD?

Det har vært en utfordring å gjøre gode litteratursøk da GVHD ikke er et «mesh-term» i søkeportalen PubMed. Videre var det vanskelig å finne gode kriterier for å begrense søkene. Det har vært en tidkrevende prosess å innhente informasjon fra behandlende institusjon, men ved hjelp av engasjerte fagpersoner og velvilje har vi fått data vi kan presentere i oppgaven.

Det har vært veldig spennende å lære mer om et tema vi fra tidligere hadde lite kunnskap om.

Det har vært lærerikt å innhente informasjon om et emne fra så ulike kilder. Vi har fått et bredt innblikk i tilstanden oral GVHD, både fra litteraturen, behandlende institusjon og i møte med pasient. Ser man oppgaven i et litt bredere perspektiv kan den belyse noe av utfordringene rundt tverrfaglig kommunikasjon og samarbeid generelt. Økt kunnskap og det å samarbeide på tvers av profesjoner kan være svært viktig hva gjelder å sikre at pasienten blir ivaretatt på beste måte.

Vi ønsker å takke våre veiledere Bente Brokstad Herlofson og Tine M. Sølund for dyktig veiledning og svært god hjelp og støtte gjennom hele arbeidet med oppgaven. Vi retter også en stor takk til overlege Yngvar Fløisand ved avdeling for blodsykdommer, Rikshospitalet, Oslo Universitetssykehus (OUS) for hjelp med innhenting av data.

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Sammendrag	4
Hovedpunkter	6
Innledning.....	7
Materiale og metode.....	9
Litteratursøk	9
Undersøkelse av omfanget av pasienter med kronisk oral GVHD etter ASCT i Norge	9
Pasientintervju	9
Resultater.....	10
Kliniske karakteristika ved kronisk oral GVHD	10
Histopatologiske karakteristika ved kronisk oral GVHD	11
Kronisk oral GVHD blant pasienter som får ASCT i Norge	12
Rutiner for håndtering og oppfølging av pasienter med kronisk oral GVHD.....	12
Pasientkasus	13
Diskusjon.....	15
Konklusjon	17
Litteraturliste	18

Sammendrag

Transplant-mot-vert-sykdom (graft versus host disease, GVHD) er en alvorlig bivirkning ved allogen stamcelletransplantasjon (ASCT) i behandlingen av maligne blodsykdommer. Ved GVHD angriper donorcellene mottakerens vev og organer (1). GVHD deles inn i en akutt og en kronisk form. Tradisjonelt defineres akutt form når symptomer på GVHD inntreffer i løpet av 100 dager etter transplantasjonen og kronisk GVHD der symptomer inntreffer senere (2, 3). Kronisk form manifesterer seg som en immunmediert sykdom som rammer ulike vev og organer deriblant munnslimhinner og spyttkjertler (4, 5). Den mest alvorlige komplikasjonen i munnhulen er økt risiko for utvikling av oralt plateepitelkarsinom. ASCT utføres hovedsakelig ved Oslo Universitetssykehus (OUS), Rikshospitalet, men også ved Haukeland Universitetssykehus, Bergen. Oppgaven beskriver kliniske og histopatologiske karakteristika ved kronisk oral GVHD. For dette ble det utført søk i PubMed for relevante fagfelleverderte artikler med supplerende søk i Tidsskriftet (Den norske Legeforening) og Tidende (Den norske tannlegeforening). Informasjon ble også hentet fra www.oncolex.no og www.kreftlex.no.

Videre redegjøres det for omfanget av tilstanden blant pasienter som får ASCT, rutiner for håndtering og oppfølging av pasientgruppen og om tannhelsepersonell er involvert i dette. For å belyse hvordan det er å leve med kronisk oral GVHD gjengis et intervju med en pasient.

Litteraturundersøkelsen viste at 35-80 % av pasienter med kronisk GVHD har orale symptomer og manifestasjoner alt fra hypersensitive slimhinner til utvikling av plateepitelkarsinom (6, 7, 8, 9, 10). Spørreskjema ble sendt til de to behandlingstinstitusjonene i Norge. Kun Rikshospitalet (OUS) hadde anledning til å svare på henvendelsen. I perioden 2011-2013 gjennomførte 178 pasienter ASCT, 154 fikk kronisk GVHD og av disse hadde 79 (51 %) av pasientene orale forandringer. Sykehuset har rutiner for oral undersøkelse før, under og etter ASCT der tannleger er involvert. Imidlertid mangler en klar og systematisk rutine for diagnostikk, håndtering og oppfølging av orale symptomer og forandringer hos

denne pasientgruppen. Vi anbefaler derfor at det utarbeides standardiserte protokoller for dette, gjerne i samarbeid med kvalifisert tannhelsepersonell. Etter avsluttet behandling er det også behov for kommunikasjon mellom behandlende institusjon og pasientens tannlege. Her vil gode rutiner kunne sikre at orale symptomer og komplikasjoner identifiseres, rapporteres, håndteres og følges opp flerfaglig. Dette vil kunne ha stor betydning for pasientene som er i en svært vanskelig fase av livet.

Hovedpunkter

- Transplantat-mot-vert-sykdom (Graft Versus Host disease, GVHD) er en vanlig komplikasjon etter alloge stamcelletransplantasjon (ASCT) ved behandling av maligne blodsykdommer.
- GVHD er en immunmediert sykdom der donorceller angriper mottakers vev og organer. Man skiller mellom akutt og kronisk GVHD.
- Orale symptomer og manifestasjoner finnes hovedsakelig ved kronisk form der først og fremst slimhinner og spyttkjertler rammes.
- Mellom 35-80 % av pasienter med kronisk GVHD får orale symptomer og manifestasjoner, alt fra hypersensitive slimhinner til utvikling av plateepitelkarsinom.
- Kronisk oral GVHD reduserer livskvaliteten til pasienter behandlet med ASCT.
- Det finnes rutiner for undersøkelse av munnhulen før, under og etter stamcelletransplantasjonen der tannlege er involvert.
- Det mangler standardiserte rutiner for diagnostikk, håndtering og oppfølging av orale symptomer og forandringer i oppfølgingsfasen etter behandlingen.
- Kommunikasjonen etter avsluttet ASCT bør bedres mellom behandlende institusjon og pasientens tannlege for å sikre at orale symptomer og komplikasjoner identifiseres, rapporteres, håndteres og følges opp flerfaglig hos pasienter i en vanskelig livsfase.

Innledning

Allogen stamcelletransplantasjon (ASCT) anvendes først og fremst i behandlingen av maligne blodsykdommer som leukemier og lymfomer (1). I Norge utføres behandlingen hovedsakelig ved Rikshospitalet (OUS), men også ved Haukeland Universitetssykehus. ASCT baseres på følgende behandlingsstrategi (11);

- Myeloablative (benmargsutryddende) eller non-myeloablative (doseredusert) forbehandling ved hjelp av kjemoterapi og/eller helkroppsbestråling. Målet med denne forbehandlingen er å bruke kjemoterapi til å utrydde en eventuell rest av malign sykdom og benmarg eller å gi en immunsuppresjon som tillater transplantasjon.
- Deretter tilføres stamceller fra en vevstypeidentisk (humant leukocyttantigen-HLA-forlikelighet) donor som helst må være av samme kjønn (12). Stamcellene kan hentes fra beinmarg, blod eller navlestrengblod. Hensikten med dette er å igangsette en immunologisk mediert transplantat-mot-leukemi/lymfom-effekt for å utrydde resterende maligne celler og deres forløpere.

En uønsket konsekvens ved ASCT er at donorcellene også kan angripe pasientens friske vev og organer da de ikke er spesifikt rettet mot de maligne cellene. Denne tilstanden kalles transplantat-mot-vert-sykdom (graft versus host disease, GVHD) (2,13).

GVHD er en kronisk immunmediert sykdom der donorlymfocytene (T-celler) oppfatter mottakerens vev og organer som «ikke eget» og derfor reagerer på og initierer en inflammatorisk reaksjon i disse (4, 5). Tilstanden er multisystemisk med ulike kliniske symptomer og manifestasjoner, og er den viktigste årsaken til morbiditet og mortalitet hos pasienter som får ASCT (14). Det synes som om forekomsten av GVHD er lavere ved ASCT utført med navlestrengblod enn ved bruk av celler fra blod eller beinmarg (1, 15).

Patogenesen for GVHD er ikke fullt ut forstått. I tillegg til at donorens T-celler er essensielle tror man også at donorens B-celler bidrar i angrepet på vertens vev ved å produsere antistoffer

(6). Denne utviklingen av en kronisk inflammasjon vil kunne medføre fibrose av involverte organer og på sikt medføre organsvikt (6). Selv om donor og vert forlikes i best mulig grad med hensyn til histokompatibilitet før transplantasjonen er det ikke mulig å unngå utvikling av GVHD hos alle (8). Ulike organer kan affiseres for eksempel munnslimhinner, spyttkjertler, øyne, mage-tarmkanalen, lever og lunger (14). Man skiller mellom akutt og kronisk form av GVHD, og tradisjonelt sett har dette skillet gått ved dag 100 etter transplantasjonen (2, 3). I dag anses tidsaspektet som mindre viktig, og det fokuseres mer på de enkeltes symptomer (16, 17). Akutt GVHD i munnhulen er sjelden, mens omtrent 35-80 % av pasienter med kronisk GVHD har kliniske orale symptomer og manifestasjoner (6, 7, 8, 9, 17).

Hensikten med oppgaven er:

- å beskrive kliniske og histopatologiske karakteristika ved kronisk oral GVHD basert på litteratursøk
- å undersøke omfanget av kronisk oral GVHD blant pasienter som får ASCT ved de to behandlingssinstitusjonene i Norge
- å undersøke om det finnes rutiner for håndtering og oppfølging av pasienter med kronisk oral GVHD, og om tannhelsepersonell er involvert i pasientforløpet
- å belyse hvordan det er å leve med kronisk oral GVHD basert på et pasientintervju

Materiale og metode

Litteratursøk

Søk i PubMed-databasen 05.02.14 med søkeordene ”graft versus host disease” og ”oral” i kombinasjon med henholdsvis ”diagnosis”, ”symptoms” og ”management” resulterte i 90 engelskspråklige fagfelleverderte artikler. Av disse ble 63 ekskludert ifølge eksklusjonskriteriene (Tabell 1). Til sammen ble 27 artikler om oral GVHD inkludert i vår studie. Det ble også utført supplerende søk på norsk i Tidsskriftet (Den norske Legeforening) og Tidende (Den norske tannlegeforeningen). I Tidsskriftet ble det funnet tre originalartikler samt en kronikk ved søk på «graft versus host sykdom» (11, 15, 18). I Tidende ble det ikke funnet noen artikler med hovedfokus på dette temaet. Informasjon ble også hentet fra www.oncolex.no og www.kreftlex.no.

Undersøkelse av omfanget av pasienter med kronisk oral GVHD etter ASCT i Norge

ASCT-behandling utføres ved Avdeling for blodsykdommer ved Rikshospitalet (OUS) og Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssykehus i Bergen. De fikk tilsendt et spørreskjema (Vedlegg 1) med spørsmål om omfanget av kronisk oral GVHD etter ASCT og oppfølgingen av denne pasientgruppen i Norge.

Pasientintervju

En pasient med kronisk oral GVHD ble henvist til avdeling for oral kirurgi og medisin ved Det odontologisk fakultet i Oslo for undersøkelse og hjelp for plager og symptomer i munnhulen. Vanlig oralmedisinsk undersøkelse ble utført. Pasienten fylte ut et livskvalitets-scoringsskjema ”chronic GVHD symptom scale” (Vedlegg 2) og ble intervjuet om hvordan det er å leve med denne tilstanden (19). Pasienten har gitt sitt samtykke til at resultatet fra livskvalitet-scoringsskjemaet samt innholdet i samtalen gjengis i oppgaven.

Resultater

Kliniske karakteristika ved kronisk oral GVHD

Kronisk oral GVHD kan diagnostiseres klinisk, men ved mindre uttalte forandringer kan en biopsi bidra med viktig diagnostisk informasjon (7). Orale symptomer eller manifestasjoner ses hos 35-80 % av pasientene med kronisk GVHD (6, 7, 8, 9). Hyppigst rammes kinnslimhinner og tunge, men også annet vev kan rammes (1). Tabellen under viser vanlige orale tegn og symptomer på kronisk oral GVHD (1):

Oralt vev	Orale tegn og symptom
Slimhinne	Lichenoide striae, plakk og papler
	Erytem
	Ulcerasjoner
	Atrofisk depapillasjon av tunge
Spyttkjertler	Tørrhet
	Mucocele (multiple)
Muskuloskeletalt	Begrenset evne til å åpne munnen
	Begrenset tungemobilitet
Smaksløker	Endret smakssans
Gingiva	Deskvamativ gingivitt
	Lichenoide forandringer

I slimhinnen kan det oppstå lichenoide forandringer, rødlige forandringer og sårdannelse.

Hvis spyttkjertlene rammes ses kvalitativt og kvantitativt redusert salivasekresjon

(xerostomi/hyposalivasjon) som kan medføre til utvikling av mukositt, infeksjoner og høy

kariesaktivitet. Den kroniske betennelsen ved en kronisk GVHD øker faren for utvikling av

fibrose i vev både intraoralt og perioralt. Sistnevnte komplikasjon forekommer relativt sjelden,

men er alvorlig. Perioral fibrose kan redusere gapeevnen og gi sprekkeformasjoner ved strekk av

vevet, sekundære ulcerasjoner og smerter. Dette kan vanskeliggjøre inntak av mat og redusere

muligheten for optimal munnhygiene (10).



Kvinne 64 år, med kronisk myelogen leukemi. Slimhinneforandringer etter ASCT. Foto: B. B. Herlofson.

National Institute of Health (NIH) i USA har definert at diagnostiske tegn som lichenoid forandringer, hvitlig (hyperkeratotisk) plakk og redusert evne til å åpne munnen på grunn av perioral sklerose er tilstrekkelig for å stille diagnosen kronisk oral GVHD (6). I tillegg kan funn som xerostomi, mucoccele, slimhinneatrofi, pseudomembraner og ulcerasjoner i kombinasjon med histologiske, radiologiske eller laboratorieprøver støtte opp om diagnosen (6).

Pasienter med kronisk oral GVHD har en livslang risiko for utvikling av orale plateepitelkarsinom (4). Langvarig immunmediert skade på munnslimhinnen kan predisponere for genomisk ustabilitet, og etter hvert malign transformasjon. Munnhulekreft hos pasienter behandlet med allogen stamcelletransplantasjon synes i følge nyere forskning å være mer aggressiv enn annen munnhulekreft for øvrig (4).

Histopatologiske karakteristika ved kronisk oral GVHD

Det histopatologiske bildet ved kronisk oral GVHD kan ligne andre tilstander. NIH definerer minimumskriteriene for en histopatologisk diagnose forenlig med kronisk oral GVHD på følgende måte; lichenoid betennelse med degenerasjon av basalceller, subepitelial spaltedannelse og apoptotiske epitelceller i epitel og bindevev. Ved lichenoid betennelse ses områder med epitelhyperplasi eller epitelatrofi. I klinikken manifesterer dette seg henholdsvis som hvitlige eller rødlige områder og sår dannelse hvis epitelet blir for tynt. I bindevevet ses

infiltrasjon av lymfocytter og makrofager (14). I spyttkjertler påvises infiltrasjon av lymfocytter i utførselsgangene, apoptose av individuelle epitelceller i utførselsgangene, atrofi av endestykkene og periduktal fibrose (20). Skillet mellom tidligere og aktiv GVHD kan være vanskelig å definere histologisk.

Kronisk oral GVHD blant pasienter som får ASCT i Norge

Avdeling for blodsykdommer på Rikshospitalet (OUS) var den eneste som responderte på spørreskjemaet. I en studie utgått fra avdelingen er det funnet at det årlig behandles 50-70 voksne pasienter med ASCT ved Rikshospitalet OUS, og 12-15 ved Haukeland universitetssykehus (11). I perioden november 1985 til oktober 2012 gjennomgikk 734 voksne pasienter ASCT ved avdelingen. Av disse utviklet 339 pasienter (46 %) akutt GVHD og av 602 pasienter som levde mer enn 100 dager etter transplantasjonen utviklet 280 (46.5%) kronisk GVHD. Det er uvisst hvor mange av disse pasientene som hadde orale manifestasjoner. For å få et innblikk i omfanget av kronisk oral GVHD blant pasienter som får ASCT i Norge ønsket vi nyere data, og fikk tall fra Rikshospitalet (OUS) for årene 2011-2013. I denne perioden fikk 178 pasienter gjennomført ASCT. Av disse var 104 menn og 74 kvinner, med en gjennomsnittsalder på 47 år (14-68) på transplantasjonsdagen. Det var 154 pasienter som overlevde 100 dager etter behandling. Av disse som etter 100 dager utviklet symptomer på GVHD og dermed faller inn under definisjonen kronisk GVHD hadde 79 (51 %) orale manifestasjoner som varierte fra følelse av tørrhet i munnen til store sår som vanskeliggjorde inntak av mat. Med utgangspunkt i våre tall og tall i referanse 11, er det grunn til å tro at en signifikant andel langstidsoverlevende vil ha kronisk GVHD i munn og slimhinner.

Rutiner for håndtering og oppfølging av pasienter med kronisk oral GVHD

Alle pasienter som skal gjennomgå ASCT ved Avdeling for blodsykdommer ved Rikshospitalet (OUS), henvises til tannlege ved sykehuset for undersøkelse av tenner og munnhule med henblikk på identifikasjon av potensielle infeksjonsfoci og påfølgende

sanering av disse. Munnhulen undersøkes også i løpet av ASCT-behandlingen, som oftest av behandlende lege. Pasienter med symptomer fra munnhulen tilbys etterundersøkelse av tenner og munnhule hos tannlege på sykehuset etter endt behandling. Rutinemessig blir alle pasienter som har gjennomgått ASCT fulgt opp med kontroller etter henholdsvis 3, 6, 9 og 12 måneder, og deretter årlig. Enkelte pasienter følges opp i et livslangt perspektiv. Det er varierende og ikke standardisert hvorvidt munnhulen undersøkes ved disse kontrollene.

Det foreligger ingen etablerte rutiner for diagnostikk, håndtering og oppfølging av orale symptomer og forandringer i oppfølgingsfasen etter behandlingen. Det gjøres imidlertid av og til stadie-inndeling eller koding av alvorlighetsgraden av oral GVHD, både med henblikk på diagnostikk og behandling, uten at metoden er standardisert.

Utvikling av sekundær malign tumor i munnhulen hos pasienter med kronisk oral GVHD er påvist. Omfanget av sekundær cancer er noe uklart da ikke alle tilfeller meldes tilbake til Avdeling for blodsykdommer (OUS). Per i dag er det ingen kommunikasjon mellom behandlende institusjon og pasientens tannlege hverken før, under eller etter behandlingen. Sjelden kjenner behandlende institusjon navnet til pasientens tannlege. Tannlegen blir derfor ikke informert via en epikrise og vil derfor være avhengig av at pasienten selv tar kontakt og informerer om helsetilstanden. Det er derfor ikke overraskende at behandlende institusjon ikke opplever at tannleger rapporterer om funn eller symptomer hos denne pasientgruppen. Behandlende institusjon synes derfor at tannhelsepersonell bør være inkludert og bidra i pasientforløpet ved ASCT.

Pasientkasus

En 61 år gammel mann, fikk i 2012 ASCT for akutt myelogen leukemi. I etterkant utviklet han kronisk GVHD i lunger og hud. Omtrent et halvt år etter transplantasjonen fikk pasienten også symptomer fra munnhulen. Pasienten ble henvist til Avdeling for oral kirurgi og medisin,

Det odontologiske fakultet, UiO. Han fortalte at «munnsår og munntørrhet» var de mest plagsomme av de orale symptomene. Ved undersøkelsen fant man lichenoid forandringer bilateralt i kinnslimhinnen, i overgangsfolden i overkjeve og underkjeve, bilateralt på tungen og i overgangssonen mellom lepperødt og slimhinne.



Kliniske bilder av pasient. Foto: E. Sletten og K. A. Soleng

Multiple erythematøse forandringer på ca. 1 mm i diameter ble registrert i den harde og deler av den bløte gane. På tungeryggen fant man debris og belegg. Friksjonstest med speil, som utføres ved å dra speilet over kinnslimhinnen, var positiv. Dette støtter pasientens følelse av munntørrhet. I skjemaet «chronic GVHD symptom scale» (Vedlegg 2), anga pasienten å være noe plaget (verdi 1 av 0-4) av sårhet i munnhulen, og at han hadde moderate plager (verdi 2 av 0-4) ved å svelge mat.

I forbindelse med ASCT-behandlingen hadde pasienten blitt informert om at kronisk oral GVHD potensielt kunne øke risikoen for utvikling av munnhulekreft, men han hadde fått lite informasjon om andre mulige orale bivirkninger. Pasienten ble undersøkt av tannlege på

sykehuset før ASCT og ble innkalt til en kontroll ca. 6 måneder etter avsluttet behandling.

Han ble ikke oppfordret til å søke egen tannlege for videre kontroll av munnhulen, men han tok selv kontakt med tannlege ett års tid etter ASCT-behandlingen. Han måtte selv informere sin tannlege om helsesituasjonen.

Diskusjon

GVHD er en alvorlig bivirkning ved ASCT der donorcellene angriper mottakerens vev og organer. GVHD deles inn i en akutt og en kronisk form. Kronisk form manifesterer seg som en immunmediert sykdom som rammer ulike vev og organer i kroppen. De vanligste lokalisasjoner av kronisk GVHD er hud, munnhule, øyne, GI-tractus, lever og lunger (7). Hud blir hyppigst affisert, nest hyppigst er munnhulen der munnslimhinner og spyttkjertler angripes.

Oralt manifesterer kronisk GVHD seg på ulike måter og en biopsi kan påvise inflammasjon. Det er viktig å være klar over at en biopsi ikke vil vise spesifikke histopatologiske forandringer og funnene må derfor korreleres med kliniske funn. Man kan spørre seg om det i det hele tatt er indisert å ta biopsi av slimhinneforandringene i denne pasientgruppen da det er de kliniske tegn som er utslagsgivende for diagnosen. Likevel er en biopsi viktig for å kunne utelukke mistanke om malignitet. Det foreligger ikke standardiserte rutiner for registrering av kronisk oral GVHD basert på NIH kriteriene ved Rikshospitalet (OUS) noe som kan føre til over- eller underregistrering. Derfor kan det være en viss usikkerhet knyttet til tallene i oppgaven. Pasienter som får ASCT på Rikshospitalet (OUS) får undersøkelse av munnhulen under behandling. Dette gjøres som oftest av behandlende lege. Kanskje kunne undersøkelsen av munnhulen allerede på dette tidspunkt blitt utført av tannhelsepersonell som er opplært i NIH kriteriene. På denne måten vil man kunne fange opp tegn og symptomer på oral GVHD så tidlig som mulig. Etter endt ASCT får i dag pasienter med symptomer fra munnhulen tilbud

om undersøkelse hos spesialist i oral kirurgi og oral medisin på sykehuset. Men foreløpig er det ingen videre kontakt med pasientens egen tannlege. Ved at tannhelsepersonell rutinemessig kobles inn i løpet av og etter ASCT, kan man på et tidligere tidspunkt identifisere og håndtere orale problemer som skulle oppstå. Videre gir dette en mulighet for å opprette løpende kontakt med pasientens egen tannlege på hjemstedet. På denne måten kommer pasienten inn i et system hvor vedkommende slipper å ta eget initiativ til oppfølging av munnhulen. Flere vil således kunne få hjelp for sine orale problemer.

Det kreves at tann- og helsepersonell har oppdatert kunnskap om kronisk oral GVHD relatert til ASCT. I tillegg må man etablere velfungerende rutiner for registrering, diagnostisering og håndtering av denne tilstanden. Med et felles registreringsverktøy og kalibrering av helsepersonell kan man lettere overvåke orale forandringer.

Siden kronisk oral GVHD kan oppstå i tidsrommet mellom kontroller på sykehuset må også tann- og annet helsepersonell ha kunnskap om hva de skal se etter og være klar over at disse pasientene har økt risiko for utvikling av ny malign tumor. Praktisk sett kan man se for seg at et skjema fra sykehuset følger pasienten, og at pasientens tannlege kan melde tilbake til behandlende institusjon med utfyllende informasjon. Bruk av kliniske bilder vil være viktig for å dokumentere mulige endringer i munnslimhinnen over tid.

Det er utvilsomt fordeler ved å innlemme tannhelsepersonell i oppfølgingen av pasienter som har gjennomgått ASCT, både med tanke på utvikling og oppfølging av kronisk oral GVHD. Pasientens egen tannlege kan være en nyttig støttespiller for pasientene i det daglige liv med implementering av enkle, men viktige intervensjoner som for eksempel tiltak mot munntørighet, kariesprofylakse, palliasjon av såre slimhinner og opplysning om eventuelle økonomiske rettigheter ved tannbehandling. Gjensidig informasjonsutveksling mellom behandlende institusjon og tannlege kan gi god monitorering av pasientens symptomer. Dette er spesielt viktig når det gjelder oppfølging med henblikk på den økte risiko for utvikling av

plateepitelkarsinom hos disse pasientene. Det foreligger per i dag ikke tall på hvor mange av pasientene med kronisk oral GVHD som utvikler sekundær malign tumor i Norge. Dette kan bero på mangler ved rapportering og registrering der informasjon om en mulig årsakssammenheng mellom plateepitelkarsinom og kronisk oral GVHD etter gjennomgått ASCT utelates. Det bør derfor etableres rutiner for at en slik sammenheng kommer frem i statistikker. Pasienter med kronisk oral GVHD vil være tjent med et velfungerende flerfaglig samarbeid med god kommunikasjon mellom behandlende institusjon og tannhelsepersonell, noe som per i dag ikke synes å være tilfelle i Norge.

Konklusjon

Kronisk oral GVHD er en bivirkning etter gjennomgått allogene stamcelletransplantasjon som påvirker pasientene i det daglige liv. Om lag halvparten av pasienter som gjennomgår ASCT og overlever mer enn 100 dager utvikler symptomer på kronisk oral GVHD. Det finnes ikke standardiserte og systematiske rutiner for diagnostikk, håndtering og oppfølging av kronisk oral GVHD ved største behandlende institusjon for ASCT i Norge. Standardiserte protokoller bør utarbeides gjerne i samarbeid med kvalifisert tannhelsepersonell. Videre er det nødvendig å øke kunnskapen om håndtering av pasienter med kronisk oral GVHD blant tann- og helsepersonell. Gode rutiner på flerfaglig kommunikasjon og samarbeid er helt nødvendig for å gi pasientene en så trygg og forsvarlig oppfølging etter gjennomgått ASCT som mulig.

Litteraturliste

1. Resende RG, de Fátima Correia-Silva J, Arão TC et al. Oral cGVHD screening tests in the diagnosis of systemic chronic graft-versus-host disease. *Clin Oral Investig* 2011; 16: 565-70.
2. Demarosi F, Lodi G, Carrassi A et al. Clinical and histopathological features of the oral mucosa in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation patients. *Exp Oncol* 2007; 29: 304-8.
3. Kruse AL, Grätz KW. Oral carcinoma after hematopoietic stem cell transplantation—a new classification based on a literature review over 30 years. *Head Neck Oncol* 2009; 1: 29.
4. Mawardi H, Elad S, Correa ME et al. Oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical presentation and treatment outcomes. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 884-91.
5. Fall-Dickson JM, Mitchell SA, Marden S et al. Oral symptom intensity, health-related quality of life, and correlative salivary cytokines in adult survivors of hematopoietic stem cell transplantation with oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 948-56.
6. Meier JK, Wolff D, Pavletic S et al. Oral chronic graft-versus-host disease: report from the International Consensus Conference on clinical practice in cGVHD. *Clin Oral Investig* 2011; 15: 127-39.
7. Schubert MM, Correa ME. Oral graft-versus-host disease. *Dent Clin North Am* 2008; 52: 79-109.
8. Sedghizadeh PP, Allen CM, Anderson KE et al. Oral graft-versus-host disease and programmed cell death: pathogenetic and clinical correlates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97: 491-8.
9. Treister NS, Cook EF Jr, Antin J et al. Clinical evaluation of oral chronic graft-versus-host disease. *Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 110-5.
10. Treister N, Duncan C, Cutler C et al. How we treat oral chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2012; 120: 3407-18.
11. Husøy MA¹, Brinch L¹, Tjønnfjord GE² et al. Allogen stamcelletransplantasjon hos voksne 1985 – 2012. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2014; 134: 1569-75
12. <http://kreftlex.no/no/Leukemi/ProsedyreFolder/BEHANDLING/Cellegift/AllogenStamcelleMyeloblativ.aspx?lg=ks&CancerType=Leukemi&containsFaq=False> (24.11.14, kl 19.30)
13. Demarosi F, Lodi G, Carrassi A et al. Oral malignancies following HSCT: graft versus host disease and other risk factors. *Oral Oncol* 2005; 41: 865-77.
14. Prochorec-Sobieszek M, Nasiłowska-Adamska B, Szumera-Ciećkiewicz A et al. The significance of oral labial biopsy in hepatic graft-versus-host disease diagnosis in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation—a preliminary report. *Ann Transplant* 2012; 17: 85-92.
15. Lyngstadaas A¹, Husebekk A, Funderud S, Brinch L. Klinisk bruk av hematopoetiske stamceller fra navlestrengsblod *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2004; 124: 2928-31.

16. Gilman AL, Serody J. Diagnosis and treatment of chronic graft-versus-host disease. *Semin Hematol* 2006; 43: 70-80.
17. de la Rosa García E, Bologna Molina R, Vega González Tde J. Graft-versus-host disease, an eight case report and literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E486-92.
18. Fløisand Y, Brich L, Dybedal I et al. Allogen stamcelletransplantasjon hos voksne med akutt lymfoblastisk leukemi. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: 2563-6.
19. Lee S, Cook E, Soifer R et al. Development and Validation of a Scale to Measure Symptoms of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplant* 2002; 8: 444-52
20. Imanguli MM, Alevizos I, Brown R et al. Oral graft-versus-host disease. *Oral Dis* 2008; 14: 396-412.

Tabell 1

Filtre og eksklusjonskriterier for søk i PubMed

Filtre	<ul style="list-style-type: none">• Fulltekst• Artikler nyere enn 10 år• Humans• Engelsk tekst• Søkeord i tittel og/eller abstract
Eksklusjonskriterier	<ul style="list-style-type: none">• GVHD-artikler med hovedvekt på:<ul style="list-style-type: none">○ andre medisinske tilstander○ spesifikke medikamenter/ behandlinger• GVHD-artikler ikke knyttet til allogentamcelletransplantasjon• GVHD bare nevnt som mulig årsak til det oppgaven egentlig handler om

Spørreskjema –

Allogen benmargstransplantasjon/ stamcellestøttet behandling

1. Hvor mange pasienter har gjennomgått allogen stamcellestøttet behandling ved deres avdeling pr. år?

-2010:

-2011:

-2012:

-2013:

2. Opplever dere at denne pasientgruppen får tann- eller munnhuleproblemer under behandling?

-Ja:

-Nei:

3. Opplever dere at denne pasientgruppen får tann- eller munnhuleproblemer etter behandling?

-Ja:

-Nei:

4. Hvor mange av pasientene som fikk allogen stamcellestøttet behandling fikk akutt GVHD?

-2010:

-2011:

-2012:

-2013:

5. Hvor mange av pasientene under punkt 4 fikk akutt oral GVHD?

-2010:

-2011:

-2012:

-2013:

6. Hvor mange av pasientene som fikk allogen stamcellestøttet behandling fikk kronisk GVHD?

-2010:

-2011:

-2012:

-2013:

7. Hvor mange av pasientene som fikk allogen stamcellestøttet behandling fikk kronisk oral GVHD?

-2010:

-2011:

-2012:

-2013:

8. Tilbys pasientene undersøkelse av tenner og munnslimhinner før oppstart av behandlingen?

- Ja, alle pasienter:
- Ja, alle pasienter med symptomer fra munnhulen:
- Nei, ingen pasienter:
- Ingen faste prosedyrer for dette:
- Annet (beskriv nærmere):

9. Hvis ja under punkt 8; hvem utfører denne undersøkelsen?

- Sykehustannlege:
- Privat tannlege/tannpleier:
- Offentlig tannlege/tannpleier:
- Behandelende lege:
- Annet sykehuspersonell (beskriv):

10. Undersøkes munnhulen under behandlingen?

- Ja:
- Nei:

11. Hvis ja under punkt 10, hvem utfører denne undersøkelsen?

- Sykehustannlege:
- Privat tannlege/tannpleier:
- Offentlig tannlege/tannpleier:
- Behandelende lege:
- Annet sykehuspersonell (beskriv):

12. Har dere egne retningslinjer for vurdering av munnhulen med henblikk på oral GVHD?

- Ja:
- Nei:
- Vet ikke:

13. Bruker dere stadie-inndeling/koding av alvorlighetsgraden av oral GVHD?

-Ja (beskriv):

-Nei:

-Vet ikke:

14. Har dere egne retningslinjer for håndtering/behandling av oral GVHD?

-Ja, akutt:

-Ja, kronisk:

-Nei:

-Vet ikke:

15. Hvis ja under punkt 14; hva består håndteringen/behandlingen i?

-Beskriv med ord:

16. Tilbys denne pasientgruppen undersøkelse av tenner og munnslimhinner etter endt behandling?

-Ja, alle pasienter:

-Ja, pasienter med symptomer fra munnhulen:

-Nei, ingen pasienter, ingen faste prosedyrer for dette:

-Annet (beskriv nærmere):

17. Hvis ja under punkt 16; hvem utfører denne undersøkelsen?

- Sykehustannlege:
- Privat tannlege/tannpleier:
- Offentlig tannlege/tannpleier:
- Behandlerende lege:
- Annet sykehuspersonell (beskriv):

18. Har noen av deres pasienter med kronisk oral GVHD utviklet kreft i munnhulen?

- Ja
- Nei
- Vet ikke

19. Hvor lenge følger dere pasientene etter endt behandling, og hvor hyppig har dere kontroller?

- Totalt mnd/år:
- Tid mellom kontroller:

20. På bakgrunn av deres erfaring med allogene stamcellestøttet behandling, synes dere at tannhelsepersonell bør inkluderes og bidra i pasientforløpet til denne pasientgruppen?

- Ja:
- Nei:
- Vet ikke:
- Annet (beskriv):

Dato/Sted:

Utfylt av (navn og tittel, blokkbokstaver):

Utfylt av (signatur):

Vedlegg 2

Identification (Name): _____

Date: _____

chronic GVHD Symptom Scale

By circling one (1) number per line, please indicate how much you have been bothered by the following problems in the past month:

SKIN:	Not at all	Slightly	Moderately	Quite a bit	Extremely
1. Abnormal skin color.....	0	1	2	3	4
2. Rashes.....	0	1	2	3	4
3. Thickened skin.....	0	1	2	3	4
4. Sores on skin.....	0	1	2	3	4
5. Itchy skin.....	0	1	2	3	4

EYES AND MOUTH:	Not at all	Slightly	Moderately	Quite a bit	Extremely
6. Dry eyes.....	0	1	2	3	4
7. Need to use eye drops frequently..	0	1	2	3	4
8. Difficulty seeing clearly.....	0	1	2	3	4
9. Need to avoid certain foods due to mouth pain.....	0	1	2	3	4
10. Ulcers in mouth.....	0	1	2	3	4
11. Receiving nutrition from an intravenous line or feeding tube....	0	1	2	3	4

BREATHING:	Not at all	Slightly	Moderately	Quite a bit	Extremely
12. Frequent cough.....	0	1	2	3	4
13. Colored sputum.....	0	1	2	3	4
14. Shortness of breath with exercise..	0	1	2	3	4
15. Shortness of breath at rest.....	0	1	2	3	4
16. Need to use oxygen.....	0	1	2	3	4

EATING AND DIGESTION:	Not at all	Slightly	Moderately	Quite a bit	Extremely
17. Difficulty swallowing solid foods.....	0	1	2	3	4
18. Difficulty swallowing liquids.....	0	1	2	3	4
19. Vomiting.....	0	1	2	3	4
20. Weight loss.....	0	1	2	3	4
MUSCLES AND JOINTS:	Not at all	Slightly	Moderately	Quite a bit	Extremely
21. Joint and muscle aches.....	0	1	2	3	4
22. Limited joint movement.....	0	1	2	3	4
23. Muscle cramps.....	0	1	2	3	4
24. Weak muscles.....	0	1	2	3	4
ENERGY:	Not at all	Slightly	Moderately	Quite a bit	Extremely
25. Loss of energy.....	0	1	2	3	4
26. Need to sleep more/take naps.....	0	1	2	3	4
27. Fevers.....	0	1	2	3	4
MENTAL AND EMOTIONAL:	Not at all	Slightly	Moderately	Quite a bit	Extremely
28. Depression.....	0	1	2	3	4
29. Anxiety.....	0	1	2	3	4
30. Difficulty sleeping.....	0	1	2	3	4