

CYTOSTATICA BIJ KINDEREN

Preventie van orale complicaties

SAMENVATTING

Voor bij kinderen komen orale complicaties ten gevolge van cytostatica vaak voor. De tandarts kan een belangrijke bijdrage leveren in de preventie en het onder controle houden van deze, soms levensbedreigende problemen.

RABER-DURLACHERJE, ABRAHAM-INPIJN L, LUSTIG KHME, BEHRENDT H.
Cytostatica bij kinderen. Preventie van orale complicaties. Ned Tijdschr Tandheelkd 1989; 96: 49-52.

J. E. Raber-Durlacher, tandarts*)
L. Abraham-Inpijn, internist*)
K. H. M. E. Lustig, mondhygiënist*)
H. Behrendt, kinderarts**)

Uit de *) afdeling Algemene Ziekteleer en Inwendige Geneeskunde van het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam en **) de werkgroep Kindertumoren van het Antoni van Leeuwenhoekhuis en het Emma Kinderziekenhuis te Amsterdam.

Trefwoorden: **Orale pathologie – Preventieve tandheelkunde – Cytostatica**

Datum van acceptatie: 12 augustus 1988.

Adres: Prof. Dr. L. Abraham-Inpijn,
Louwesweg 1, 1066 EA Amsterdam.

1. INLEIDING

Een aantal kwaadaardige aandoeningen bij kinderen wordt tegenwoordig met succes medicamenteus behandeld. Deze behandeling bestaat uit toediening van cytostatica in verschillende combinaties. Voor de initiële therapie worden de kinderen opgenomen, daarna volgt – zo mogelijk – poliklinische nabehandeling. De huistandarts zal steeds vaker met deze kinderen en jong-volwassenen worden geconfronteerd, mede doordat de poliklinische fase soms jaren duurt.

In de medische en tandheelkundige opleiding krijgen de orale complicaties ten gevolge van elders in het lichaam voorkomende maligne aandoeningen of ten gevolge van de daarvoor noodzakelijke therapie geen of slechts beperkte aandacht. De arts en tandarts zijn daardoor niet of onvoldoende op de hoogte van de mogelijkheid tot adequate tandheelkundige preventie.

2. MONDAANDOENINGEN

De meest voorkomende kwaadaardige aandoening bij kinderen is de acute lymfatische leukemie (ALL). Deze maligne proliferatie wordt gekenmerkt door een ongebreidelde toename van abnormale lymfoblasten in het beenmerg en lymfatische apparaat. De productie van andere celpopulaties, zoals granulocyten, trombocyten en erythrocyten wordt geremd. In de mond leidt dit tot een verminderde afweer tegen infecties, tot bloedingsneiging en tot matige oxygenatie van de slijmvliezen.

De eerste symptomen van acute leukemie spelen zich in 16-77% oraal of peri-oraal af^{1,2} (afb. 1). Deze bestaan uit paresthesieën, bleke slijmvliezen, stipvormige bloedingen, ecchymosen, infecties, ulcera-

ties, lokale necrose en foetor ex ore. Infiltratie en proliferatie van maligne cellen in de gingiva – ten onrechte aangeduid als hyperplasie – komt bij volwassenen in 3,6% voor.³ Bij kinderen met ALL zijn maligne cellen, afkomstig uit de gingivale sulci, in het speeksel aangetroffen.⁴

3. ORALE COMPLICATIES

3.1. Mucositis

De vernietiging van maligne cellen door cytostatica is gebaseerd op het vermogen van celdeling te verhinderen of te vertragen. Dit heeft tot gevolg dat behalve tumorcellen alle weefsels met een hoge mitotische index worden aangetast. De orale

mucosa is hiervoor bijzonder gevoelig. De optredende slijmvliesatrofie maakt de niet-gekeratiniseerde mucosa (buccale- labiale mucosa, tongranden, mondbodem, palatum molle) extra kwetsbaar.

Vier tot zeven dagen na de eerste dosis cytostatica ontstaat roodheid van het slijmvlies gevolgd door erosies en ulceraties. Door (micro)traumata en secundaire infecties nemen deze laesies toe (mucositis) (afb. 2). Dit heeft spontane pijn tot gevolg. Het eten en drinken kan vrijwel onmogelijk worden. Het noodgedwongen tijdelijk staken van de cytostatische behandeling betekent onderbreking van de adequate oncologische behandeling, hetgeen de prognose voor de patiënt verslechtert. Soms gaat aan de zichtbare afwijking een jeukende of branderige sensatie vooraf. Niet alle cyto-



Afb. 1. De eerste symptomen van een acute leukemie kunnen zich uiten als bleke gezwollen slijmvliezen.



Afb. 2. Onder invloed van cytostatica ontstaat binnen vier tot zeven dagen roodheid van het slijmvlies met erosies en ulceraties (mucositis).

statica hebben een even belangrijk direct stomatotoxisch effect. Variabelen zoals cumulatieve effecten, (cytostatica-combinaties en lokale radiotherapie), dosis per tijdseenheid en toedieningsinterval spelen, evenals de specifiek chemische invloed, een rol.

3.2. Infecties

Infecties treden op doordat voornoemde laesies een 'porte d'entrée' vormen. Cytostatica veroorzaken myelosuppressie, zich manifesterend in granulocytopenie, lymfocytopenie, trombocytopenie en anemie. Bij minder dan $0,5 \times 10^9/l$ granulocyten in het bloed treden levensbedreigende bacteriële en schimmelinfecties op. In de mond aanwezige ontstekingsprocessen zoals gingivitis, parodontitis, periapicale afwijkingen en pericoronitis verergeren 12-14 dagen na het begin van de therapie. Cytostatica onderdrukken zowel de humorale als cellulair immuniteit. Door het deficiënte beenmerg en de immunosuppressie worden tekenen van acute ontsteking (roodheid, zwelling en warmte) gemaskeerd. Pusvorming treedt door de leucocytopenie nauwelijks op. Necrosevorming staat in combinatie met capillaire bloedingen op de voorgrond. Deze combinatie vormt een voedingsbodem voor bacteriën.

De toegenomen infectiekans wordt door de medische behandelaar onderkend. Maatregelen als isolatie van de patiënt en partiële darmdecontaminatie met antibiotische therapie vloeien hieruit voort. De mondholte wordt als constant reservoir van micro-organismen echter miskend. De fysiologische mondflora bestaat voornamelijk uit Gram-positieve bacteriën. Bij een gestoorde afweerfunctie kunnen deze micro-organismen opportunistische infecties

veroorzaken. Ook Gram-negatieve micro-organismen, zoals *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Proteus* en *Escherichia* kunnen in deze situatie deel uit maken van de oropharyngeale bacteriële flora. Bij volwassen leukemie-patiënten zijn deze bacteriën in 25% verantwoordelijk voor orale infecties.⁵ Strikt anaërobe paropathogenen zoals *Bacteroides* species veroorzaken zelden systemische infecties. Onder bovengenoemde condities bij volwassenen blijken deze species bij sepsis uiterst virulent met een snel en vaak fataal verloop.⁶ Bij kinderen ontbreken gegevens t.a.v. *Bacteroides* complicaties.

Schimmelinfecties komen bij deze patiëntjes frequent voor. Slechte mondhygiëne gaat gepaard met een hoger percentage *Candida albicans* op tong en wangslim-

vlies (afb. 3). *Aspergillus*-infecties uiten zich als pijnlijke gele ulceraties met een zwarte rand.

Virale infecties treden onafhankelijk van de mondhygiëne op. De fase met heldere blaasjes gaat over in ulceraties die klinisch niet zijn te onderscheiden van de mucositis. Herpetische infecties komen bij ruim 25% van deze kinderen voor;⁷ ze worden veelal gevolgd door secundaire bacteriële complicaties, met name ten gevolge van *Staphylococcus*.⁵

3.3. Verhoogde bloedingsneiging

Spontane bloedingen treden bij een ernstige trombocytopenie, d.w.z. $\leq 20 \times 10^9/l$ (N: $150-350 \times 10^9/l$) op. Kwetsbare plaatsen zijn lippen, tong en mondbodem. Gingivabloedingen op basis van gingivitis of parodontitis verergeren onder invloed van de trombocytopenie. Hoewel deze bloedingen controleerbaar zijn, is het zien c.q. proeven van bloed voor een kind een angstige ervaring. Mondbodembloedingen kunnen een levensbedreigende obstructie van de luchtweg veroorzaken. Stipvormige capillaire bloedinkjes op de huid – in eerste instantie aan de benen – en de (mond)slijmvliezen treden op bij een trombocytopenie $\leq 30 \times 10^9/l$.

3.4. Neurotoxiciteit en xerostomie

Neurotoxiciteit is bekend van het plantenalkaloïd Vincristine, een vaak gebruikt cytostaticum. De klachten ontstaan door prikkeling van de n. mandibularis. Dit uit zich in een prikkelende sensatie in de elementen en/of onderkaak: 'Ik heb jeuk in mijn tanden'. Pulpitis-achtige pijn kan op-



Afb. 3. De meest voorkomende schimmelinfectie bij kinderen tijdens behandeling met cytostatica is *Candida albicans*.

treden, die niet verergert door koude of warmte. De klachten verdwijnen spontaan binnen drie weken na het staken van de therapie.

Xerostomie is soms een klacht van patiënten die behandeld worden met cytostatica. Objectief is nog weinig bekend. Autopsiemateriaal laat in 50% degeneratie van de kleine speekselklieren zien.

3.5. Gebitsafwijkingen

Decalcificatie en cariës zouden bij langdurige cytostatische behandeling meer voorkomen. De interactie met secundaire invloeden van o.a. xerostomie, periodiek braken en de gewijzigde flora maken de oorzakelijke beoordeling moeizaam. De algemeen-practicus kan eveneens worden geconfronteerd met groeistoornissen en afwijkingen in de gebitsontwikkeling, zoals niet afgevormde wortels.^{9 11}

4. INDIVIDUELE RISICOFACTOREN

Patiënt-gebonden variabelen, zoals de leeftijd, de mondhygiënische status en lokale tandheelkundige factoren zijn van invloed op de frequentie en de ernst van de orale complicaties. De leeftijd van patiënten speelt een omgekeerd evenredige rol. Zo is mucositis bij kinderen vaak ernstig.⁸

Gingivitis, pockets, pulpapathologie en overstaande vullingen zijn predisponerende factoren voor secundaire infecties en pijn. Loszittende melkelementen of een operculum vormen een locus minoris resistentiae voor bloedingen en infecties. Mechanische irritatie door scherpe randen, orthodontische apparatuur of wangbijten dragen bij tot het ontstaan van mucosa laesies en secundaire infecties. Een slechte mondhygiëne vergroot de kans op alle complicaties, vooral de uitbreiding van mucositis, als cumulatief effect van stomatotoxiciteit en infectie.

5. PREVENTIEVE MAATREGELEN

De beschreven aandoeningen zijn door eliminatie van predisponerende factoren, gecombineerd met een intensieve mondverzorging, te voorkomen of te beperken. Hiertoe worden drie fasen onderscheiden: vóór, tijdens en na de behandeling met chemotherapie.

5.1. De fase vóór chemotherapie

Direct voor aanvang van de chemotherapie ligt de nadruk op eventuele urgente tandheelkundige preventieve maatregelen. Onmiddellijk na het stellen van de diagnose dient een mondonderzoek plaats te vinden.

Idealiter wordt dit uitgevoerd door een tandarts verbonden aan het oncologische centrum. Inspectie en röntgendiagnostiek gebaseerd op een orthopantomogram en electieve periapicale opnamen, leiden tot een behandelplan. In deze fase behoeven potentiële infectiehaarden behandeling, c.q. speciale aandacht (diepe cariës; ontstekingen aan wortelpunten; wortelresten; pericoronitis; gingivitis en subgingivaal tandsteen). Trauma veroorzakende factoren worden geëlimineerd (loszittende melkelementen, vaste orthodontische apparatuur, scherpe randen aan gebitselementen, overstaande vullingen).

Het verdere tandheelkundige beleid wordt in overleg met de behandelende arts vastgesteld. Bloedige ingrepen bij kinderen met hematologische afwijkingen dienen onder antibiotica-profylaxe (analoog aan endocarditis-profylaxe) en zonodig na trombocyttransfusie plaats te vinden.

5.2. De fase tijdens chemotherapie

Tijdens de fase van myelo- en immunosuppressieve therapie overweegt de mondhygiënische behandeling.^{1 2} Het intact houden van de mucosa als barrière tegen infectie staat naast het beperken van de lokale flora centraal. Onder ideale omstandigheden is dagelijks een mondhygiënist op de afdeling aanwezig. Met hulp van verpleging en geïnstrueerde ouders wordt voor een optimale mondhygiëne tijdens de opname zorg gedragen.*)

*) Informatiefolder MONDHYGIENE EN VOEDING op aanvraag bij de auteurs verkrijgbaar.

Zo mogelijk blijft tandheelkundige interventie in deze periode beperkt. Indien onontkoombaar, worden ingrepen uitgevoerd in overleg met de behandelende arts.

5.3. De fase na chemotherapie

Na het bereiken van een partiële of complete remissie wordt de patiënt poliklinisch gedurende vele jaren vervolgd. Periodiek zijn aanvullende behandelingen vaak noodzakelijk. De huistandarts dient, zonodig gesteund door een mondhygiënist, de ouders en patiënt te stimuleren tot het handhaven van een optimale mondhygiëne. De eerder uitgestelde, niet urgente tandheelkundige behandelingen, zoals het restaureren van kleinere caviteiten, kunnen in deze fase zonder bezwaar door de huistandarts worden verricht.

Periodiek onderzoek dient frequenter dan halfjaarlijks plaats te vinden. Aan bloedige ingrepen zal telefonisch overleg met huisarts of specialist vooraf dienen te gaan, indien patiënt recent met chemotherapie is behandeld. Concrete vraagstelling daarbij dient te zijn:

- Zijn er voldoende goed functionerende witte cellen aanwezig?
- Is trombocyttransfusie vooraf noodzakelijk?
- Is antibiotica-profylaxe aangewezen?

Op langere termijn zijn onvolledig ontwikkelde radices of kleinere blijvende elementen te verwachten. Uiteraard is dit afhankelijk van de leeftijd waarop is behandeld. Bij de planning van orthodontische of prothetische behandeling dient hierop te worden ingespeeld.

SUMMARY

PREVENTION OF ORAL SIDE EFFECTS IN CHILDREN RECEIVING CHEMOTHERAPY

Key words: Oral medicine - Preventive dentistry - Drug stomatitis

Especially in children the frequency of oral complications associated with cancer chemotherapy is high. The dentist plays an important role in preventing or reducing these sometimes life-threatening problems. Oral symptoms of the underlying disease, oral sequelae from chemotherapy, patient-related factors and a preventive oral care program will be discussed.

LITERATUUR

- ¹STAFFORD R, SONIS S, LOCKHART P, SONIS A. Oral pathoses as diagnostic indicators in leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980; 50: 134-9.
- ²BARRETT AP. Oral changes as initial diagnostic indicators in acute leukemia. *J Oral Med* 1986; 41: 234-8.
- ³DREIZEN S, McCREDIE KB, KEATING MJ, LUNA MA. Malignant gingival and skin 'infiltrates' in adult leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 55: 572-9.
- ⁴SONIS AL, SONIS ST. Gingival crevice lymphoblasts in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Periodontol* 1981; 52: 276-9.
- ⁵DREIZEN S, McCREDIE KB, KEATING MJ, BODEY GP. Chemotherapy-associated oral infection in adults with acute leukemia. *Postgrad Med* 1982; 71: 133-46.
- ⁶McELROY TH. Infection in the patient receiving chemotherapy for cancer: oral considerations. *J Am Dent Assoc* 1984; 109: 454-6.

6. CONCLUSIE

Orale complicaties ten gevolge van chemotherapie zijn met een preventief gerichte tandheelkundige zorg en goede mondverzorging, vóór, tijdens en na behandeling grotendeels te voorkomen. Verantwoorde toepassing van deze preventieve maatregelen vereist samenwerking tussen het medische behandelteam, verpleegkundige staf en tandheelkundige hulpverleners. De huisdantarts heeft hierbij een belangrijke taak.

- ⁷ SCULLY C, MacFARLANE TW. Orofacial manifestations of childhood malignancy: clinical and microbiological findings during remission. *J Dent for Children* 1983; 50: 121-5.
- ⁸ SONIS ST. Epidemiology, frequency, distribution mechanisms and histopathology, in: Peterson D, Sonis ST (eds). *Oral complications of cancer chemotherapy*. Leiden: Martinus Nijhoff Publishing, 1983: 1-12.
- ⁹ JAFFE N, TOTH BB, HOAR RE, RIED HL, SULLIVAN MP, McNEESE MD. Dental and Maxillofacial Abnormalities in Long-Term Survivors of Childhood Cancer: Effects of Treatment with Chemotherapy and Radiation to the Head and Neck. *Pediatrics* 1984; 73: 816-23.
- ¹⁰ MAGUIRE A, MURRAY JJ, CRAFT AW, KERNAHAN J, WELBURY RR. Radiological features of the long-term effects from treatment of malignant disease in childhood. *Br Dent J* 1987; 162: 99-102.
- ¹¹ ROSENBERG SW, KOLODNEY H, WONG GY, MURPHY ML. Altered Dental Root Development in Long-Term Survivors of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 1987; 59: 1640-8.
- ¹² STALMAN M, VAN DIJK HA, BUITING-HAZELAAR HG. Hebben kinderen die met cytostatica worden behandeld extra mondverzorging nodig? *Ned Tijdschr Geneesk* 1985; 129: 2060-2.

Uit de historie

DE APEXRESECTIE

R. beschrijft eene modificatie der wortel-puntresectie, die volgens zijne ervaringen in speciale gevallen met gunstig resultaat toegepast kan worden; dan namelijk, als het wortelkanaal om de een of andere reden ondoorgankelijk is. Het kan (b.v. en vooral bij stifttanden, die misschien nog deel uitmaken van een vast brugwerk) soms zeer gewenscht zijn, de wortel door resectie te behouden, terwijl het verwijderen van de wortelstift onmogelijk of te gevaarlijk blijkt. Men kan in enkele dergelijke gevallen de resectie zóó ver doorvoeren, dat alleen het door stift en cement opgevulde wortelgedeelte overblijft, welk gedeelte practisch als steriel kan worden beschouwd. Maar volstrekt niet in alle gevallen zal eene zoo uitgebreide resectie mogelijk zijn (korte wortelstift!). Als wij de septische haard in het kanaal niet absoluut steriel kunnen maken, dan bestaat er vol-

gens R. toch nog eene mogelijkheid om dezen haard onschadelijk te maken: door namelijk het geïnfecteerde en voor algeheele sterilisatie onbereikbare wortelgedeelte apicaalwaarts hermetisch tegen het weefsel af te sluiten.

De toegepaste techniek is als volgt: Na incisie van het slijmvlies, openlegging en curettage van den haard wordt nauwkeurig de ligging van de wortelpunt bepaald, die volstrekt niet altijd zoo goed in de operatieholte zichtbaar is als de obelisk op de Place de la Concorde! Met eene ronde fraize nr. 8 wordt een kuiltje van 1½-2 millimeter diepte in het apicale uiteinde van den wortel geboord en bovendien met een wielvormig boortje voor voldoende retentie gezorgd. Na zorgvuldig uitwassen en uitdrogen wordt deze caviteit met amalgaam gevuld, welk materiaal volgens de ontdekkingen van R. uitstekend door het weef-

sel verdragen wordt en duurzamer is dan pasta's of cement.

Na verwijdering van alle restjes amalgaam wordt de operatieholte opnieuw nauwkeurig uitgewasschen en definitief afgesloten.

Er wordt uitdrukkelijk op gewezen, dat de algeheele sterilisatie van het wortelkanaal boven deze methode te verkiezen is; in sommige gevallen verdient zij echter, gezien de goede klinische resultaten, zeker aanbeveling en is op haar beurt wederom te verkiezen boven radicale extracties.

E.C.A.

Bron: *Tijdschr Tandheelkd* 1932; 39: 694-5.
Uit de literatuur. Résections et obturation apicales dans les abcès alvéolaires à canal imperméable, par Dr. M. Roy. *L'Odontologie* 1932, afl. 3.