

Correspondentie deze rubriek betreffende te richten aan:
Mw. Dr. D.M.F.M. van der Heijde, Afd. Reumatologie,
St. Radboudziekenhuis, postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Acute leukemie en mond- en tandheelkundige aspecten

1 Inleiding

Leukemie kan in een acute en een chronische vorm voorkomen. In een aantal vormen van chronische leukemie kan overgang in een acuut type optreden. Voor het tandheelkundig handelen is vooral de acute leukemie van belang. In deze bijdrage zal daarom uitsluitend aan dit type nader aandacht worden besteed.

De acute leukemieën vormen een groep maligne ziekten van de bloedvormende organen waarbij een accumulatie optreedt van onrijpe myeloïde of lymfoïde cellen. Deze onrijpe cellen, blasten, hebben het vermogen tot differentiëren en uitrijpen tot normale granulocyten, lymfocyten en monocyteten verloren. Zij nemen uiteindelijk vrijwel het hele beenmergcompartiment in beslag en stapelen zich verder op in het perifere bloed, lymfeklieren, milt, lever en andere organen. Dientengevolge treedt een verminderde produktie op van normale bloedcellen, hetgeen zich uit in anemie, granulo- en trombopenie.

De oorzaak van de ontregeling is onbekend. Defecten in de leukemische cel zelf (chromosomaal) of veranderingen in het milieu waarin de hematopoïese zich afspeelt, kunnen een rol spelen evenals effecten van radioactieve straling, chemische stoffen (benzeen) of geneesmiddelen (cytostatica). Ook wordt een leukemogene werking toegeschreven aan bepaalde virussen.

De acute leukemieën zijn zeldzame ziekten met ongeveer 70 nieuwe patiënten per 10⁶ inwoners per jaar.¹ Acute leukemie bij volwassenen is meestal van het myeloïde type (A.M.L.) terwijl bij kinderen de lymfatische vorm (A.L.L.) het meest frequent voorkomt.

2 Kliniek en diagnostiek

Een patiënt met acute leukemie presenteert zich meestal met tekenen van bloedarmoede, infectie- of bloedingneiging. De anemie kan zich uiten in bleekheid, moeheid, duizeligheid, hoofdpijn en dyspnoe. De granulopenie kenmerkt zich door verhoogde infectieneiging met name in de mond-keelholte (gingivitis, mucositis en soms tonsillitis), lucht- en urinewegen. De verhoogde bloedingneiging manifesteert zich vooral in de huid en de slijmvliezen van mond- en keelholte, neus, luchtwegen en maag-darmstelsel. Milt- en/of lymfekliervergroting treden frequent op evenals

algemene klachten zoals koorts, vermagering en nachtzweeten.

In het perifere bloed valt vaak een uitgesproken anemie en/of trombopenie op. Leukocytose maar ook leukopenie kunnen optreden. In de differentiatie van de leukocyten overheersen de blastaire cellen terwijl de rijpere stadia ontbreken. De diagnose wordt bevestigd door het beenmergonderzoek waarbij een celrijk beenmerg wordt gezien met overwegend blastaire cellen. Afhankelijk van het celtype, vast te stellen door cytochemische kleuringen en immunofenotypering, spreekt men van A.M.L. of A.L.L. Voor A.M.L. geldt een verdeling in zes subtypen en voor A.L.L. in drie.

3 Therapie

3.1 Chemotherapie

Onbehandeld verloopt een acute leukemie meestal fataal binnen twee à drie maanden.¹ Dankzij de toepassing van intensieve chemotherapie bereikt men thans een gemiddelde overleving variërend van één jaar voor de ongunstige vormen tot vier à vijf jaar voor de gunstige typen. De prognose voor kinderen is aanmerkelijk beter met circa 50% genezing. Indien een patiënt in aanmerking komt voor een allogene beenmergtransplantatie (zie aldaar), is bij circa 50% van de patiënten een langdurige leukemievrije overleving te verwachten.

De intensieve behandeling is erop gericht zo snel en volledig mogelijk de leukemische cellen te elimineren. De levensgevaarlijke periode van vrijwel ontbreken van normaal beenmerg wordt zo kort mogelijk gehouden. Gestart wordt met een remissie-inductiebehandeling bestaande uit een chemotherapiekuur van circa zeven dagen met een anthracycline-derivaat en cytosinearabioside voor patiënten met A.M.L. Voor patiënten met A.L.L. worden meestal schema's gebruikt van circa drie tot vier weken met intermitterend toediening van cytostatica in combinatie met corticosteroiden.

Tijdens en na de behandeling treedt een periode van aplasie van het beenmerg op, circa twee tot drie weken durend. Hierna kan het beenmergonderzoek weer worden herhaald. Indien er dan sprake is van < 5% blasten in het beenmerg en de perifere bloedwaarden genormaliseerd zijn, spreekt men van een complete remissie. Dit wordt bereikt bij ± 70% van de patiënten na één

of twee remissie-inductiekuuren. Hierna volgt een consolidatiekuur waarbij opnieuw een aplastische fase overbrugd moet worden. Ten slotte volgt een onderhoudsbehandeling, in duur variërend van enkele maanden tot enkele jaren.

Indien een recidief optreedt, is de kans op een nieuwe remissie kleiner (< 50%) en meestal duurt de remissie ook korter. Uiteindelijk zal de leukemie niet meer reageren op chemotherapie en overlijdt de patiënt aan complicaties in de vorm van bloedingen (39%) of infecties (61%).

3.2 Ondersteunende behandeling

Tijdens de fase van beenmergplasie bedreigen met name infecties en bloedingen de patiënt. Infecties worden meestal veroorzaakt door ziektekiemen, aanwezig bij de patiënt zelf. Optimale hygiëne van ziekenhuispersoneel en bezoek blijft echter een essentiële voorzorgsmaatregel. Vaak worden patiënten bacterie-arm verpleegd, soms zelfs 'steriel'. Selectieve darmdecontaminatie is de hoeksteen van de infectieprophylaxe: de pathogene flora wordt onderdrukt met relatief intact laten van de minder pathogene. Men gebruikt een combinatie van antibiotica en anti-schimmelmiddelen. Treden desondanks tekenen van infectie op, dient onverwijld gestart te worden met breed-spectrumantibiotica: met name infecties met Gram-negatieve micro-organismen hebben een mortaliteit van > 50% indien niet tijdig behandeld.

Door de trombopenie ontstaat bloedingneiging. Indien het trombocytentaal daalt onder 10-20 x 10⁹/l., wordt profylactisch trombocytconcentraat toegediend. Uiteraard gebeurt dit ook bij manifeste bloedingen. Zelfs relatief kleine ingrepen als tandsteenverwijdering of kiesextracties kunnen tot langdurige en gevaarlijke nabloedingen leiden indien profylactische toediening van trombocytconcentraat achterwege is gelaten.

3.3 Beenmergtransplantatie

Allogene beenmergtransplantatie (BMT) is een belangrijke aanwinst voor de behandeling van patiënten met acute leukemie. Vereist is de beschikbaarheid van een HLA (human leucocyte, system A) identieke broer of zus (bij circa 25-30% van de patiënten). Bovendien moet een remissie zijn bereikt met conventionele chemotherapie

zodat de tumormassa zo laag mogelijk is. In het algemeen wordt een BMT alleen toegepast bij patiënten jonger dan 50 jaar. Na een intensieve conditionering, bestaande uit hoge dosis chemotherapie en meestal totale lichaamsbestraling, is het beenmerg van de patiënt zoveel mogelijk uitgerooid. De voorwaarde voor het aanslaan van het transplantaat is nu geschapen. Bij de donor is intussen circa één liter beenmerg afgenomen door middel van aspiratie uit de bekkenkam – ongeveer $20 \times 10^9/l$ kernhoudende beenmergcellen overeenkomend met 2% van de totale beenmergmassa – dat na bewerking toegediend wordt aan de patiënt via een intraveneus infuus. Om te voorkomen dat immunocompetente cellen uit het transplantaat de ontvanger als lichaamsvreemd ervaren – omgekeerde afstotingsziekte ofwel 'graft versus host disease' – wordt sterke immunosuppressieve therapie gestart bestaande uit behandeling met cyclosporine. Tijdens de nu volgende aplastische fase van drie tot vijf weken bedreigen de patiënt opnieuw infecties en bloedingen, zelfs in versterkte mate door de intensievere immunosuppressie (mortaliteit ongeveer 10-15%). Het duurt 6-12 maanden voordat het immuunapparaat weer normaal functioneert. Met name de afweer tegen virale en opportunistische infecties blijft lange tijd gestoord.

4 Specifieke mond- en tandheelkundige aspecten

4.1 Bij presentatie

Opvallende gingivahyperplasie komt voor bij acute (myelo)monocytaire leukemie ($\pm 30\%$) en wordt veroorzaakt door directe invasie met leukemische cellen (afb. 1). Door de granulopenie en -pathie ontstaan mucositis, glossitis en tandvleesontsteking. Snel bloedend tandvlees is een ander frequent voorkomend verschijnsel.²



Afb. 2. Enigszins uitgeponste ulcera op de tong ten gevolge van chemotherapie.

4.2 Effecten van chemotherapie

Chemotherapeutica met name anthracyclines, methotrexaat, fluorouracil en cytosine-arabioside, veroorzaken directe mucosacade met als gevolg een verbreking van de barrière tussen mond-keelholte en bloed. De geïnduceerde granulopenie leidt tot een verhoogde infectieëiging in de al beschadigde mucosa. Pre-existente afwijkingen, zoals periapicale ontstekingen exacerberen in deze periode.

Misselijkheid en braken ten gevolge van chemotherapie kunnen door de etsende werking van het zure braaksel het glazuuroppervlak aantasten. De parodontale pathologie begint vaak in het gebied van de mandibulaire incisieven en van daaruit

naar achteren in de mond-keelholte.³ De mucositis begint vaak achter in de mond-keelholte en breidt zich via palatum molle en wang uit naar voren. De gingiva en het palatum durum blijven relatief gespaard van de toxische effecten van chemotherapie, mogelijk door de tragere turnover van het epitheel.

Men moet bedenken dat door de granulopenie de klassieke verschijnselen van ontsteking niet of verminderd optreden. Herstel treedt in het algemeen pas op wanneer het aantal granulocyten in het perifere bloed weer begint te stijgen. Meestal klaagt de patiënt eerst over een brandende pijn terwijl pas enige tijd later erytheem en eventueel ulceratie optreden.

Typische laesies in de mucosa, geïnduceerd door chemotherapie, zijn de uitgeponste ulcera (afb. 2) waarvan de bodem soms bedekt is met een taai wittig beslag. Aanzienlijke morbiditeit wordt veroorzaakt door *Candida*- en *herpes simplex*-infecties.⁴ Het klinisch beeld van deze twee infecties, die vaak kunnen verergeren door ondoordacht voorschrijven van antibacteriële middelen, is niet of nauwelijks van elkaar te onderscheiden en de diagnose kan dan ook alleen bevestigd worden door middel van zorgvuldig bacteriologisch en virologisch onderzoek van materiaal afkomstig uit de laesies (afb. 3).

4.3 Effecten van beenmergtransplantatie

De radiotherapie en het gebruik van cyclosporine veroorzaken nog ernstigere slijmvlietoxiteit dan chemotherapie alleen. Graft versus host-ziekte verergert de situatie nog meer. Ook de verminderde speekselproductie ten gevolge van chemo- en radiotherapie heeft een negatief effect. Typische afwijkingen van radiotherapie zijn een bleekwitte verkleuring en verdikking van de gingiva. Cyclosporine kan een gingivahyperplasie veroorzaken.⁵



Afb. 1. Gingivahyperplasie bij patiënt met acute myelomonocytaire leukemie.



Afb. 3. Uitgebreide gingivostomatitis met microbiologisch bewezen menginfectie van *Candida albicans* en *herpes simplex*.

4.4 Behandeling en preventie

Een optimale mondhygiëne is een absolute vereiste voor zowel behandeling als preventie van complicaties. Door de slechte algemene conditie van de patiënten bestaat de neiging de mondhygiëne te verwaarlozen.⁵⁻⁹ Pseudo-pocketvorming werkt plaqueretentie en tandvleesontsteking in de hand. Zorgvuldig tandenpoetsen met een zachte tandenborstel, mondspoelingen met desinfectantia (chloorhexidine, H₂O₂) en eventueel monddouches zijn onmisbare onderdelen van het 'mond-protocol'.

Ten tijde van de eerste presentatie is het meestal niet mogelijk gebitssanering uit te voeren: er dient op korte termijn met chemotherapie te worden begonnen en bovendien maken de granulopenie en -pathie alsmede de thrombopenie de kans op complicaties in de zin van infecties, bloedingen en slechte wondgenezing, groot. De ideale periode is de korte tijdsspanne tussen het herstel van de eerste kuur en de start van de volgende kuur. Aangezien het tijdstip van een BMT enige tijd tevoren voorzien kan worden, kan gebitssanering voorafgaand aan de BMT gepland worden.

Bij de gebitssanering wordt speciale aandacht geschonken aan de behandeling van gingivitis en parodontitis, cariës, verwijderen van geïmpacteerde of loszittende elementen, behandeling van periapicale infectiehaarden en radices, vervanging van inadequate vullingen en polijsten van onre-

gelmatigheden in het tandoppervlak. Voor kinderen maar ook volwassenen wordt extra fluoridebehandeling aanbevolen.^{5,7}

Van belang is om bij elke ingreep aan het gebit van een patiënt met acute leukemie geïnformeerd te zijn over de hematologische toestand van de patiënt. Afhankelijk van de leukocyten- en trombocytenwaar-

den, kunnen ondersteunende maatregelen getroffen worden zoals profylactische antibiotica of trombocytentransfusies. Het moet duidelijk zijn dat een goed overleg tussen behandelend internist en tandarts onontbeerlijk is.

J.M.M Raemaekers, internist

Uit de afdeling Bloedziekten, Academisch Ziekenhuis Nijmegen St. Radboud te Nijmegen.

Adres: Dr. J.M.M. Raemaekers, postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Trefwoorden: **Geneeskunde** – Leukemie

Literatuur

- ¹HAANEN C, KUNST VAJM, DE PAUW BE, HOLDRINET RSG, DE WITTE ThJM, NOVAKOVA I. Inleiding Bloedziekten. Derde herziene druk. Alphen aan den Rijn: Samsom Stafleu, 1989.
- ²BARRETT AP. Gingival lesions in leukemia. A classification. *J Periodontol* 1984; 55: 585-8.
- ³MORRY R, LAVELLE CLB. Oral complications in adult leukemic patients undergoing chemotherapy. *Dent Hyg* 1984; 58: 356-60.
- ⁴GREENBERG MS, COHEN SG, BOOSZ B, FRIEDMAN H. Oral herpes simplex infections in patients with leukemia. *J Am Dent Assoc* 1987; 114: 483-6.
- ⁵RABER-DURLACHER JE, ABRAHAM-INPIJN L, VAN LEEUWEN EF, LUSTIG KHME, VAN WINKELHOFF AJ. The prevention of oral complications in bone-marrow transplantations by means of oral hygiene and dental intervention. *Neth J Med* 1989; 34: 98-108.
- ⁶GOLDMAN LJ, SEITZ SJ, PETERSON DE. Dental considerations for the patient with acute leukemia. *Gen Dent* 1983; 31: 398-404.
- ⁷STALMAN M, VAN DIJK HA, BUITING-HAZELAAR HG. Hebben kinderen die met cytostatica worden behandeld extra mondverzorging nodig? *Ned Tijdschr Geneesk* 1985; 129: 2060-2.
- ⁸SPIJKERVET FKL, BOERING G, PANDERS AK et al. Mondhygiëne bij bestralingspatiënten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985; 92: 85-8.