

Academiejaar 2016 - 2017

# De invloed van een hematopoïetische stamceltransplantatie op de gebitsontwikkeling

Laure RUYSSINCK

Kaat TOULOUSE

Promotor geneeskunde: Prof. Dr. C. Dhooge

Promotor tandheelkunde: Prof. Dr. R. Cauwels

Masterproef voorgedragen in de 2<sup>de</sup> Master in het kader van de opleiding tot

*MASTER OF MEDICINE IN DE GENEESKUNDE*



Academiejaar 2016 - 2017

# De invloed van een hematopoïetische stamceltransplantatie op de gebitsontwikkeling

Laure RUYSSINCK

Kaat TOULOUSE

Promotor geneeskunde: Prof. Dr. C. Dhooge

Promotor tandheelkunde: Prof. Dr. R. Cauwels

Masterproef voorgedragen in de 2<sup>de</sup> Master in het kader van de opleiding tot

*MASTER OF MEDICINE IN DE GENEESKUNDE*

## Voorwoord

In deze masterproef werd de invloed van een hematopoietische stamceltransplantatie op de gebitsontwikkeling nagegaan. Als student geneeskunde en student tandheelkunde, hebben we de handen in elkaar geslagen om dit vakoverschrijdende onderwerp te bestuderen. De keuze voor dit onderwerp kwam bij elk van ons uit een interesse in de pediatrie. Een bijkomende motivatie voor Kaat was haar neefje Iben (Figuur 1), die op moment van schrijven in behandeling was op de dienst pediatrie hemato-oncologie. Voor Laure was het de combinatie met oncologie die de doorslag gaf.



*Figuur 1. Iben, neef van Kaat, patiënt pediatrie hemato-oncologie.*

We willen de dienst pediatrie tandheelkunde en pediatrie hemato-oncologie van het Universitair Ziekenhuis Gent bedanken om ons de mogelijkheid te bieden tot dit onderzoek. Dit onderzoek draagt bij aan de kennis van de gevolgen van de oncologische behandeling.

We waren hier echter niet in geslaagd zonder de kennis en begeleiding van onze twee promotoren, professor dr. Catharina Dhooge en professor dr. Rita Cauwels.

Uiteraard bedankt aan de (groot-)ouders en patiënten die bereid waren om mee te werken aan het onderzoek. Zonder hen zou dit onderzoek niet mogelijk geweest zijn.

Bijkomend moeten volgende mensen bedankt worden voor hun geleverde bijdrage: om te beginnen mevrouw Carine Taillieu, mevrouw Sophie Van Lancker en professor dr. Guy De Pauw. Verder bedanken we ook de verpleegkundigen en de secretariaat-medewerkers van de dienst tandheelkunde en pediatrie hemato-oncologie. Bedankt Roos Colman en dr. Sivaprakash Rajasekharan voor het uitwerken van de statistische analyses. Ook mogen we onze families niet vergeten voor de morele steun.

Tot slot willen we elkaar bedanken voor het samen schrijven van de thesis en het opbouwen van een nieuwe vriendschap.

## Inhoudsopgave

Abstract .....	1
1. Inleiding .....	3
1.1. Algemene inleiding .....	3
1.2. Gebitsontwikkeling .....	4
Ontwikkeling van de tandkroon .....	4
Ontwikkeling van de tandwortel .....	5
Regulatie van de tandontwikkeling .....	5
Chronologie van de ontwikkeling van permanente gebitselementen .....	6
1.2.1. Afwijkende gebitsontwikkeling .....	7
Genetische factoren .....	8
Omgevingsfactoren .....	8
1.2.1.a. Agenesie van permanente gebitselementen .....	8
Terminologie .....	8
Diagnose .....	9
Etiologie .....	10
Prevalentie en karakteristieken .....	10
1.2.1.b. Microdontie van permanente gebitselementen .....	11
Terminologie .....	11
Diagnose .....	11
Etiologie .....	11
Prevalentie en karakteristieken .....	12
1.2.1.c. Lengte van permanente gebitselementen en hun wortels .....	12
Terminologie .....	12
Diagnose .....	12
Etiologie .....	13
Prevalentie en karakteristieken .....	13
1.3. Stamceltransplantatie .....	14
Indicatie .....	14
Procedure .....	15
Mortaliteit en morbiditeit .....	15

Effecten op de gebitsontwikkeling .....	15
2. Doelstelling .....	18
3. Methodologie .....	19
3.1. Literatuurselectie .....	19
3.2. Patiëntenselectie .....	20
3.3. Radiografisch en klinisch onderzoek .....	20
Beoordelen van tandagenesie .....	21
Beoordelen van microdentie .....	21
Beoordelen van wortel-kroonratio .....	21
3.4. Statistische verwerking .....	23
3.5. Bevraging van de ouders en/of patiënten omtrent de dentale problematiek post-transplant .....	23
4. Resultaten .....	24
4.1 Beschrijvende statistiek .....	24
4.2. De invloed van het conditioneringsregime op de gebitsontwikkeling .....	24
Agenesie .....	24
Microdentie .....	25
Wortel-kroonratio .....	26
Algemeen .....	27
4.3. De invloed van de leeftijd op het moment van behandeling op de gebitsontwikkeling .....	28
Agenesie .....	28
Microdentie .....	29
Wortel-kroonratio .....	30
Algemeen .....	31
4.4. De invloed van het conditioneringsregime versus de invloed van de leeftijdscategorie .....	33
4.5. De invloed van de behandeling in zijn totaliteit op de gebitsontwikkeling in vergelijking met een normale groep .....	35
Agenesie .....	35
Microdentie .....	35
Wortel-kroonratio .....	36

4.6. Bevraging van de ouders en/of patiënten omtrent de dentale neveneffecten post-transplant .....	36
5. Discussie .....	39
6. Besluit .....	47
7. Referentielijst .....	48
ADDENDA .....	51



## **Abstract**

**Doel:** Pediatrische patiënten die behandeld worden met een hematopoietische stamceltransplantatie (HSCT) ondervinden op latere leeftijd vaak laattijdige neveneffecten van deze behandeling. De effecten komen tot uiting in verschillende orgaansystemen en lichaamsfuncties. Deze studie werd uitgevoerd met als doel de laattijdige dentale neveneffecten van een HSCT in kaart te brengen. Daarnaast werd de kennis en de interesse van de patiënten en/of hun ouders met betrekking tot dit onderwerp bevraagd.

**Materialen en methoden:** Tweeënveertig patiënten jonger dan 12 jaar op moment van HSCT die minstens één jaar geleden een HSCT ondergingen in het Universitair Ziekenhuis Gent (UZ Gent) werden klinisch en radiografisch (OPG, Planmeca ProMax® 2D) onderzocht. Twaalf patiënten ondergingen de voorbehandeling met het ‘total body irradiation’-conditioneringsregime, 21 patiënten ondergingen de voorbehandeling met het busulfan-conditioneringsregime en 9 patiënten ondergingen de voorbehandeling met andere chemotherapeutica. Zestien patiënten behoorden tot de leeftijdscategorie < 3 jaar, 9 patiënten tot de leeftijdscategorie 3 - 6 jaar en 17 patiënten tot de leeftijdscategorie > 6 jaar op moment van de HSCT. Iedere patiënt werd geëvalueerd op agenesie, microdontie en wortel-kroonratio. Aan de hand van een vragenlijst werd de kennis over de laattijdige dentale neveneffecten van een HSCT en de wensen van de patiënten en/of hun ouders hieromtrent nagevraagd. Ook de belangstelling voor een follow-up op de tandheelkundige afdeling van het UZ Gent werd op die manier bevraagd.

**Resultaten:** Er wordt significant meer microdontie gevonden bij het busulfan-conditioneringsregime (68,4%;  $p = 0,023$ ) in vergelijking met de andere conditioneringsregimes. Er treedt significant meer agenesie op bij patiënten < 3 jaar op moment van HSCT (92,3%;  $p < 0,001$ ) in vergelijking met oudere patiënten. Ook wordt er in deze leeftijdscategorie significant meer microdontie gezien (76,9%;  $p < 0,001$ ) in vergelijking met de andere leeftijdsgroepen. Ondanks de kleine studiepopulatie kan de hypothese gegeneerd worden dat de leeftijd op moment van HSCT een grotere invloed heeft op de dentale neveneffecten (agenesie en microdontie) ten opzichte van het conditioneringsregime. Voor de leeftijdsgroep > 6 jaar wordt significant meer ( $P = 0,044$ ) microdontie gezien bij de patiënten

behandeld met busulfan in vergelijking met de patiënten behandeld met TBI. In de studiepopulatie wordt significant meer agenesie, microdontie en afwijkende wortel-kroonratio's gezien in vergelijking met een standaardpopulatie. De prevalentie en bijhorend 95% confidentie-interval van agenesie en microdontie voor één of meerdere elementen is respectievelijk 51,3% [36,2%; 66,1%] en 46,2% [31,6%; 61,4%] voor deze studiepopulatie. Een sterk afwijkende wortel-kroonratio van minstens 1 element wordt gezien bij 76,3% [60,8%; 87%] van de studiepopulatie. De meerderheid van de ouders (86%) vindt het krijgen van informatie over deze dentale nevenwerkingen belangrijk en 93% van de ouders is te vinden voor een eenmalig tandheelkundig opvolgconsult in het UZ Gent.

**Besluit:** Het ondergaan van een HSCT heeft een duidelijk negatief effect op de gebitsontwikkeling. Dit effect hangt af van de leeftijd op moment van HSCT en van het gebruikte conditioneringsregime. Een opvolging van de gebitsontwikkeling bij deze patiënten is essentieel.

## **1. Inleiding**

### **1.1. Algemene inleiding**

Kanker bij kinderen is een weinig voorkomende maar levensbedreigende ziekte. Jaarlijks worden in België gemiddeld 320 kinderen tussen 0 en 15 jaar gediagnosticeerd met kanker. Chemotherapie vormt de hoeksteen van de behandeling van kanker bij kinderen, aangevuld met chirurgie en radiotherapie afhankelijk van het type kanker en de leeftijd van het kind. Een hematopoietische stamceltransplantatie (HSCT) (Addendum 1) kan bij sommige hoog risico maligniteiten alsook bij sommige aangeboren metabolopathieën en niet hematologische aandoeningen een noodzakelijk onderdeel vormen van de therapie. [1, 2]

Op de afdeling pediatrie hematologie-oncologie (PHO) van het Universitair Ziekenhuis Gent (UZ Gent) worden er jaarlijks 10-20 hematopoietische stamceltransplantaties uitgevoerd. Het totaal aantal uitgevoerde transplantaties, sinds de eerste transplantatie in 1989 tot december 2011, bedraagt 224. De behandeling van acute leukemie vormt de voornaamste indicatie: 32% van de transplantaties wordt uitgevoerd in het kader van deze maligniteit. Zevenentwintig procent van de uitgevoerde transplantaties gebeurt voor de behandeling van solide tumoren en 18% omwille van een aangeboren, niet-maligne aandoening. [3]

Dankzij een betere kennis van de ziekte, de continue vooruitgang in de kankertherapie en een betere kennis van de nevenwerkingen van de behandeling is de mortaliteit in de pediatrie oncologie gedaald met meer dan 50% tussen 1975 en 2010. [4-14]

In 2013 is 1/600 volwassenen een overlever is van kinderkanker. Zorgvuldige opvolging van deze patiëntengroep laat toe een betere kennis te verwerven van de late bijwerkingen na chemo- en/of radiotherapie. [5]

Tot 40% van de patiënten die kanker overleven, krijgen te maken met ernstige, levensbedreigende en/of invaliderende sequelen gelinkt aan de therapie. Patiënten die een stamceltransplantatie (SCT) ondergaan, behoren tot de hoog risico groep op late schade. [4, 5, 8, 13]

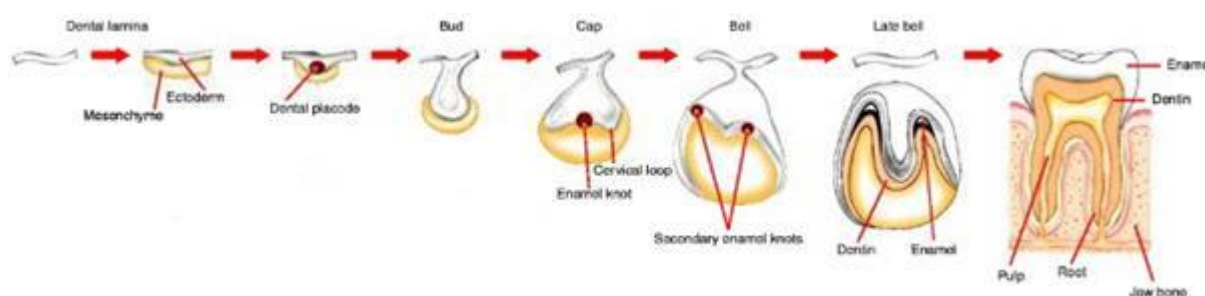
## 1.2. Gebitsontwikkeling

### *Ontwikkeling van de tandkroon*

Tijdens de embryogenese wordt het stomodeum gevormd. Deze is aan het oppervlak bedekt met squameus epitheliaal weefsel, het orale ectoderm. Eronder bevindt zich mesenchymaal weefsel dat het ectoderm stimuleert tot het ontwikkelen van de gebitselementen. De tandontwikkeling verloopt van anterieur naar posterieur. [15-17]

### *Dentale lamina*

Het epitheel verdikt ter hoogte van de toekomstige tandbogen en vormt de primaire epitheliale band. Later splitst deze band in een vestibulaire en een dentale lamina, die respectievelijk instaan voor de vorming van het orale vestibulum en de vorming van de gebitselementen. De tandontwikkeling wordt onderverdeeld in 3 morfologische stadia, genoemd naar de vorm van het glazuurorgaan. (Figuur 2) [15-17]



*Figuur 2. Schematische illustratie van de stadia van de tandontwikkeling. Het stomodeum wordt afgelijnd door het orale epitheel met eronder mesenchym. Door de verdikking van het epitheel ontstaat de dentale lamina. Door de condensatie van de mesenchymale cellen en door de vermenigvuldiging van het epitheel worden lokale knopvormige extensies, tandknoppen, gevormd in het mesenchym. De proliferatie van het epitheel zorgt voor een vormverandering. Het epitheel neemt de vorm aan van een kap. Verdere ontwikkeling leidt tot het klokstadium met het late klokstadium. Kenmerken van dit laatste stadium zijn de differentiatie van cellen en de afzetting van glazuur en dentine. [18]*

### *Knop-, kap- en klokstadium*

Ter hoogte van de dentale placode, op de locatie van de toekomstige gebitselementen, worden er lokale knopvormige extensies, tandknoppen, gevormd in het mesenchym. Verdergaande proliferatie van het epitheel zorgt voor een toename in grootte, een diepere invasie in het mesenchym en een vormverandering. De orale epitheliale cellen, die de basis vormen van het glazuurorgaan, nemen de vorm aan van een kap. De tandknop bestaat uit het glazuurorgaan, de dentale papil en de dentale follikel. Het glazuurorgaan staat in voor de aanmaak van glazuur.

De dentale papil zorgt voor de aanmaak van het dentine en van de pulpa. Het parodontium ontstaat uit de dentale follikel. Naarmate de ontwikkeling vordert, neemt het geheel de vorm aan van een klok. In dit stadium ondergaan de cellen een histologische differentiatie, worden de harde tandweefsels afgezet (gevorderd klokstadium) en neemt de tandkiem zijn definitieve vorm aan na de mineralisatie van de glazuur- en dentinematrix. De differentiatie, de matrixdepositie en de mineralisatie verlopen gradueel vanaf de toekomstige knobbeltoppen of incisale rand naar cervicaal. Zo worden het melkgebit uit 20 elementen en het definitief gebit uit 32 elementen gevormd. [15-17]

#### *Ontwikkeling van de tandwortel*

Na het beëindigen van de kroonformatie start de wortelvorming. Het epitheel ter hoogte van de cervicale lus proliferereert naar apicaal en vormt de wortelschede van Hertwig. Deze schede bepaalt de wortelmorfologie en scheidt de cellen van de pulpa en de follikel. De binnenste epitheliale cellen differentiëren tot odontoblasten en zetten het worteldentine af. Door de degradatie van de wortelschede van Hertwig komt het mesenchym van de dentale follikel in contact met het worteloppervlak. Vervolgens zorgen migratie van mesenchymcellen naar het oppervlak en differentiatie van mesenchymcellen tot cementoblasten voor de vorming van het wortelcement. Door de wortelvorming verplaatst de tandkiem zich weg van het bot en wanneer 2/3<sup>e</sup> van de wortel is gevormd, breekt hij door in de mondholte. [16]

#### *Regulatie van de tandontwikkeling*

De initiële stappen van de humane tandontwikkeling zijn morfogenetisch en moleculair analoog aan de tandontwikkeling van andere zoogdieren, alsook aan de ontwikkeling van andere organen in het menselijk lichaam, zoals haren en klieren. [15, 18-21]

De tandontwikkeling wordt gereguleerd door wederzijdse en reciproke interacties tussen twee aangrenzende weefsels: het ectoderm en het mesenchym. Het odontogeen potentieel gaat uit van het epitheel en verschuift tijdens de ontwikkeling naar het mesenchym. [15, 18-21]

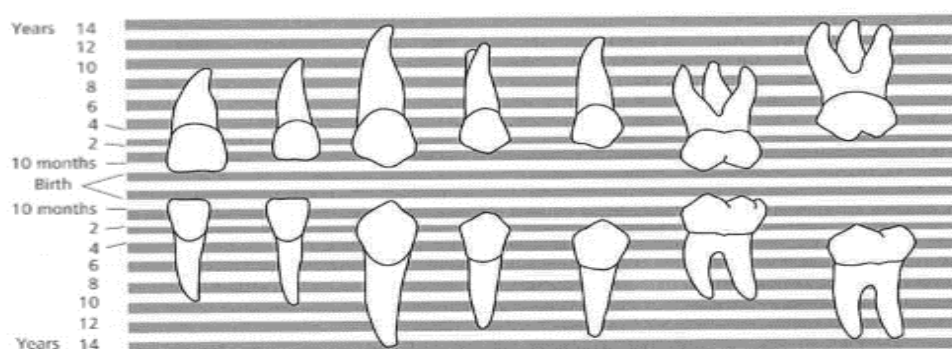
De interacties zijn gemedieerd door signaalmoleculen waarvan de meeste behoren tot een van de volgende vier families: transforming growth factor  $\beta$  (TGF $\beta$ ) met bone morphogenetic proteins (BMPs), fibroblast growth factor (FGF), hedgehog (Hh) met sonic hedgehog (Shh) en Wnt families. De signalen staan in voor de cel-cel communicatie en omvat de interactie tussen

het ectoderm en het mesenchym, alsook de communicatie tussen cellen in hetzelfde weefsel. Transcriptiefactoren reguleren op hun beurt de specifieke genen die aan de basis liggen van de tandlocatie, het tandtype, de tandgrootte en de tandvorm. In totaal zijn meer dan 300 genen betrokken bij dit proces. [15, 18-21]

### *Chronologie van de ontwikkeling van permanente gebitselementen*

In het definitief gebit start de ontwikkeling van de centrale snijtand, de laterale snijtand en de eerste molaar tijdens de zestiende tot twintigste foetale week. De definitieve eerste premolaar, de tweede premolaar en de tweede molaar ontwikkelen zich tijdens het eerste levensjaar en de derde molaar tijdens het vierde tot vijfde levensjaar. [15, 16]

De calcificatie van de eerste definitieve molaren start volgens onderzoekers rond de geboorte. De definitieve snijtanden en hoektanden starten hun mineralisatie tijdens het eerste levensjaar en de definitieve premolaren en tweede molaren tussen het tweede en het derde levensjaar. De kroonontwikkeling wordt over het algemeen afgesloten op 5 tot 7-jarige leeftijd, uitgezonderd voor de derde definitieve molaren. De wortelontwikkeling duurt ongeveer 6-7 jaar. (Figuur 3) Over het algemeen lopen meisjes voor op jongens en loopt de onderkaak voor op de bovenkaak. De snelheid van dit ontwikkelingsproces toont echter veel individuele variatie. [15, 16]



*Figuur 3. Chronologie van de mineralisatie van de definitieve gebitselementen. Het verloop van de mineralisatie per tandtype uit de bovenkaak en de onderkaak is schematisch weergegeven volgens de leeftijd. [15]*

### 1.2.1. Afwijkende gebitsontwikkeling

Een verstoorde tandontwikkeling kan resulteren in gebitselementen met een afwijkende vorm, grootte, samenstelling, doorbraaktijd en/of -plaats. Het kan ook resulteren in een dentitie met een afwijkend aantal gebitselementen. De afwijking kan optreden tijdens de initiatiefase, de morfogenese of de differentiatieperiode. Afwijkingen tijdens de eerste fase resulteren vaak in een abnormaal aantal gebitselementen of een afwijkende locatie. Verstoringen tijdens de tweede en derde fase gaan respectievelijk vaker gepaard met een afwijkende grootte en vorm of een abnormale structuur. De onderstaande tabel somt een aantal mogelijke afwijkingen op per categorie. [15, 22, 23] (Tabel 1)

Tabel 1. Voorbeelden afwijkende gebitsontwikkeling per categorie

Vorm en grootte	Aantal	Structuur	Positie
Microdontie	Hypodontie	Amelogenesis imperfecta	Ectopische eruptie
Macrodontie	Oligodontie		Rotatie
Taurodontie	Anodontie	Dentinogenesis imperfecta	Impactie
Dens evaginatus	Hyperdontie	Dentine dysplasie	
Fusie			

De tabel somt een drie- tot vijftal pathologieën op per categorie. De 4 categorieën van afwijkingen zijn 'vorm en grootte', 'aantal', 'structuur' en 'positie'.

Dentale afwijkingen worden veroorzaakt door complexe multifactoriële interacties tussen (epi-)genetische en omgevingsfactoren gedurende de gebitsontwikkeling. Volgens Brook zijn deze interacties multi-level, multi-dimensioneel en progressief. [21] Het gaat om moleculaire en cellulaire interacties. Er treden driedimensionale veranderingen op in vorm en grootte en er is een vierde dimensie, namelijk de tijd. De interacties zijn progressief want ze verlopen over een lange periode en ondergaan kritische stadia. [15, 21-23]

De factoren kunnen geclassificeerd worden in twee groepen, namelijk genetische of intrinsieke factoren en omgevings- of extrinsieke factoren. Ook kunnen sommige afwijkingen veroorzaakt worden door een combinatie van genetische en omgevingsfactoren. De interactie tussen deze factoren heeft een invloed op de ontwikkeling van een individuele tand, een groep tanden of de dentitie als een geheel. [15, 21-23]

### *Genetische factoren*

Mutaties in verschillende genen kunnen de gebitsontwikkeling van enkele of alle tanden (en andere organen) storen of zelfs stoppen. De classificatie van genetische ziektes die de gebitsontwikkeling storen, kan gebeuren op basis van het betrokken weefsel (glazuur of dentine), het overervingspatroon (autosomaal dominant, autosomaal recessief, X-gelinkt recessief, ...) en de specificiteit (syndroom gebonden of niet). Studies met tweelingen zijn vaak gebruikt om de bijdrage van genetische factoren in te schatten en weer te geven. Een verdere bespreking van de genetische factoren blijft hier buiten beschouwing. [15, 20, 21]

### *Omgevingsfactoren*

Dentale ontwikkelingsstoornissen kunnen veroorzaakt worden door verschillende factoren. Vaak is de oorzaak echter nog onduidelijk en wordt de afwijking geclassificeerd als idiopathisch. Omgevingsfactoren kunnen gelokaliseerde of gegeneraliseerde afwijkingen veroorzaken bij de ontwikkelende dentitie. Het effect is niet specifiek volgens de omgevingsfactor maar afhankelijk van de timing, de ernst en duur van de inwerkende factor, het stadium van de gebitsontwikkeling en de vatbaarheid van de patiënt. Zo kan eenzelfde inwerkende factor leiden tot verschillende klinische responsen bij verschillende individuen. [21, 23]

Tot de lokale omgevingsfactoren behoren onder andere een peri-radicaire infectie van een melkelement, een accidentele extractie van een definitieve tandkiem tijdens de extractie van een melkvoorganger en een trauma in het melkgebit. De gegeneraliseerde omgevingsfactoren omvatten systemische aandoeningen die pre-, peri-, of postnataal of tijdens de vroege kinderjaren kunnen optreden. De invloed van antikanker-chemotherapie en radiotherapie op de gebitsontwikkeling wordt verder besproken. [21, 23]

## **1.2.1.a. Agenesie van permanente gebitselementen**




### *Terminologie*

De afwezigheid van één of meerdere gebitselementen wordt in de literatuur met verschillende termen beschreven. Agenesie duidt op het klinisch en radiografisch ontbreken van een tand, zonder rekening te houden met de timing van de ontwikkelingsstoornis, noch met de etiologie. Andere termen die vaak gebruikt worden, zijn: hypodontie, oligodontie, anodontie, aangeboren



ontbrekende tanden en aplasie. Hypodontie is de meest voorkomende term. Deze wordt gebruikt wanneer het aantal ontbrekende gebitselementen beperkt is van één tot enkele. Oligodontie is gedefinieerd als het missen van een groot aantal tanden en anodontie wijst op het ontbreken van alle tanden. Ondanks de afwezigheid van een duidelijke afbakening van de 3 klassen worden de volgende definities vaak toegepast. [15, 24, 25] (Tabel 2)

Tabel 2. Terminologie agenesie

Hypodontie		1 tot 6 tanden ontbreken, exclusief de derde molaren Mild (1 - 2 tanden), matig (3 - 5 tanden), ernstig (6 tanden)
Oligodontie		Meer dan 6 tanden ontbreken, exclusief de derde molaren
Anodontie		Ontbreken van een volledige dentitie

De tabel geeft de veelgebruikte definities weer van hypodontie, oligodontie en anodontie alsook een bijhorende illustratie.

De term ‘aangeboren ontbrekende tanden’ verkrijgt in deze thesis niet de voorkeur omdat deze niet volledig correct is. Definitieve gebitselementen zijn immers niet aanwezig in de mond bij de geboorte. Aplasie wijst op het volledig ontbreken van de aanleg van een gebitselement. De laatste twee termen (‘aangeboren ontbrekende tanden’ en aplasie) refereren naar een genetische tand-agenesie en houden geen rekening met de omgevingsfactoren die agenesie kunnen veroorzaken na de geboorte. [19, 20, 22, 23, 26]

Hypodontie en oligodontie worden bijkomend geclassificeerd als geïsoleerd of non-syndroomaal en geassocieerd met een syndroom of syndroomaal. In deze masterproef wordt het eerste verder besproken. [19, 20, 22, 23, 26]

### Diagnose

Wanneer een gebitselement niet doorgebroken is in de orale caviteit en op een radiografie niet zichtbaar is op een tand-specifieke leeftijd, spreekt men van een agenesie. De diagnose kan het best gesteld worden aan de hand van een intra-oraal onderzoek en een panoramische radiografische analyse. Met uitzondering van de derde molaar (verstandskies) zouden alle definitieve gebitselementen doorgebroken moeten zijn tussen 12 en 14 jaar. Op een radiografie kan de diagnose vroeger gesteld worden. Op de leeftijd van gemiddeld 6 jaar zijn alle kronen

van de definitieve gebitselementen, uitgezonderd de derde molaren, begonnen met de mineralisatie en dus zichtbaar op radiografie. Hierbij moet weliswaar de individuele variatie in acht genomen worden. [19, 26]

### *Etiologie*

Agenesie is een veel voorkomende tandheelkundige anomalie bij de mens. Hoewel omgevingsfactoren zoals chemotherapie, radiotherapie en dioxines de prevalentie kunnen beïnvloeden, bevestigen veel studies de prominente rol van genetische factoren. Zo heeft deze anomalie bijvoorbeeld een hogere prevalentie bij familieleden van patiënten met een agenesie. Het overervingspatroon is voornamelijk autosomaal dominant, hoewel autosomaal recessieve, geslachtsgebonden en multifactoriële overervingsmodellen ook gesuggereerd worden. Mutaties in de MSX1 en de PAX9 genen zijn voornamelijk de oorzakelijke factoren. [15, 19-21, 23]

### *Prevalentie en karakteristieken*

De elementen die het meest agenetisch zijn, mits de exclusie van de derde molaar, zijn de tweede premolaar onder, gevolgd door de laterale snijtand boven en de tweede premolaar boven. Sommige studies rapporteren een hoger percentage voor de laterale snijtand boven in vergelijking met de tweede premolaar onder. Hypodontie van één element is frequenter dan hypodontie van twee of meerdere elementen. De prevalentie van agenesie vertoont een brede variatie volgens verschillende studies. De grote spreiding is mogelijks te wijten aan de diversiteit van de gebruikte methoden van monsternamen en onderzoek, alsook aan variabiliteit in kenmerken van de proefpersonen. Khalaf et al. voerde een meta-analyse uit waarin 93 studies werden geïnccludeerd en vond een gemiddelde prevalentie van 6,4% voor hypodontie. [23] Ook andere onderzoekers bevestigen deze gemiddelde waarde. Een factor die de prevalentie beïnvloedt, is onder andere het geslacht. Vrouwen hebben steeds een hogere prevalentie in vergelijking met mannen. Ook de geografische woonplaats speelt een rol. De hoogste prevalenties zijn te vinden in Australië en Europa, terwijl de laagste prevalentie bijvoorbeeld voorkomt in Noord Amerika. Oligodontie en anodontie zijn twee extreem zeldzame afwijkingen met een prevalentie kleiner dan 0,25%. [15, 19, 21-23, 26-29]

### 1.2.1.b. Microdontie van permanente gebitselementen

#### *Terminologie*

Microdontie is een anomalie waarbij één of meerdere tanden kleiner zijn dan normaal. De afwijking kan gegeneraliseerd of lokaal zijn, kan het gehele element betrekken of slechts delen ervan. Er worden 3 types onderscheiden, namelijk echte gegeneraliseerde microdontie, relatieve gegeneraliseerde microdontie en gelokaliseerde microdontie. [15, 30] (Tabel 3)

*Tabel 3. Terminologie microdontie*

Waar gegeneraliseerd	Alle gebitselementen zijn kleiner dan normaal
Relatief gegeneraliseerd	Alle gebitselementen hebben normale afmetingen maar lijken kleiner ten opzichte van vergrote kaken
Gelokaliseerd	Eén gebitselement is minder groot dan normaal Microdontie van de kroon, de wortel, de tand

*De tabel geeft de definities weer van de 3 categorieën van microdontie: ware gegeneraliseerde microdontie, relatieve gegeneraliseerde microdontie en gelokaliseerde microdontie.*

#### *Diagnose*

Er bestaat geen eenduidige definitie van microdontie omdat de grenzen van de normale variabiliteit niet zijn vastgelegd. Dit is zo doordat de tandgrootte afhankelijk is van verschillende factoren, zoals de etniciteit en het geslacht. In de praktijk kan de diagnose gesteld worden wanneer een element zodanig verkleind is dat het duidelijk zichtbaar is met het blote oog. Ook aan de hand van metingen van de kroon op gebitsmodellen kan de diagnose gesteld worden. Als grens voor microdontie kan het gemiddelde -2 tot 3,5 maal de standaarddeviatie gehanteerd worden. De eerste methode kan klinisch toegepast worden wanneer het element geërupteerd is of radiografisch wanneer dit niet zo is. De tweede methode is nauwkeuriger, maar heeft de beperking dat deze enkel klinisch na eruptie vastgesteld kan worden en dat ze tijdrovend is. [15, 22, 31]

#### *Etiologie*

De etiologie van microdontie ligt in dezelfde lijn als die van agenesie, met als gevolg dat de twee vaak samen voorkomen. Opnieuw dragen zowel genetische als omgevingsfactoren bij aan de ontwikkeling van de afwijking. Dat externe factoren de kroondiameter beïnvloeden, is duidelijk uit het effect van cytotoxische medicatie en radiotherapie op het gebit en uit de variaties en asymmetrie in de gebitten van tweelingen. [21]

### *Prevalentie en karakteristieken*

Ware gegeneraliseerde microdontie komt niet veel voor. Als het voorkomt is het meestal in combinatie met een syndroom zoals ectodermale dysplasie, syndroom van Down of bij congenitaal hypopituitarisme. [15, 22, 28-30]

Gelocaliseerde microdontie komt frequenter voor dan de gegeneraliseerde vorm. De prevalentie ligt laag en meestal net onder 1% volgens Koch en Poulsen. [15] Ook Bäckman et al. en Altug-Atac et al. rapporteren ongeveer dezelfde prevalentie respectievelijk 1,58% en 0,8%. [28, 29] Gupta et al. haalt een prevalentie aan van 2,58%. [22] Het vaakst voorkomende microdontisch element is de laterale snijtand boven. Het microdontisch element kan een normale of afwijkende morfologie hebben. Het element heeft dan vaak een smalle incisale rand waardoor de tand de vorm aanneemt van een omgekeerde kegel. Wanneer dit zo is krijgt het element de naam ‘peg shaped’. [15, 22, 28-30]

### **1.2.1.c. Lengte van permanente gebitselementen en hun wortels**

#### *Terminologie*

De wortel-kroonratio is gedefinieerd als de verhouding tussen de lengte van de wortel en die van de kroon. Andere termen die worden gebruikt zijn de relatieve wortellengte en de wortel/kroon-index. Er wordt een anatomische en een klinische wortel-kroonratio onderscheiden. De eerste maakt gebruik van de cement glazuurgrens als referentiepunt en de tweede van het niveau van het alveolair bot. [15, 24, 25]

#### *Diagnose*

Er zijn verschillende methoden en materialen gebruikt om de normale en de afwijkende wortellengtes of wortel-kroonratio's te onderzoeken. Geëxtraheerde elementen zijn gebruikt voor anatomische tandmetingen. In de praktijk is het onmogelijk de lengtes van de anatomische kroon en de tandwortel te meten, aangezien de tand is ingebed in de processus alveolaris. Daarom worden hiervoor radiografieën en indirecte schattingen gebruikt. Een orthopantomogram is de radiografie bij uitstek voor deze toepassing. De overzichtsfoto is handiger dan een combinatie van peri-apicale intra-orale opnames en heeft een lagere stralingsdosis dan een CT. Hierbij moet wel rekening gehouden worden met de beperkingen van het toestel. De verandering in radiografische angulatie beïnvloedt immers de radiografische

tandlengte. Om de verticale vervorming te overwinnen, wordt het best gebruik gemaakt van relatieve i.p.v. absolute metingen alsook van lineaire berekeningen. De gemodificeerde Lind-techniek is hier een voorbeeld van. [24, 25, 32]

### *Etiologie*

Verkorte wortels kunnen ontstaan na een normale ontwikkeling gevolgd door externe wortelresorptie. Een dentaal trauma kan hiervan aan de basis liggen. Een orthodontische behandeling veroorzaakt dan eerder een apicale resorptie. [25, 32]

Ook kunnen wortels kleiner dan normaal zijn zonder dat ze hun verwachte lengte bereikt hebben. De etiologie van onderontwikkelde wortels kan worden toegeschreven aan genetische factoren maar ook aan extrinsieke factoren zoals chemoradiotherapie, syndromen of systemische ziekten of aan genetische factoren. [25, 32]

### *Prevalentie en karakteristieken*

De gemiddelde wortel-kroonratio's variëren tussen 1,78 en 2,46 volgens Hölttä, tussen 1,29 en 1,89 volgens Yun et al. en tussen 1,71 en 2,59 volgens Haghanifar et al. [5, 24, 32]

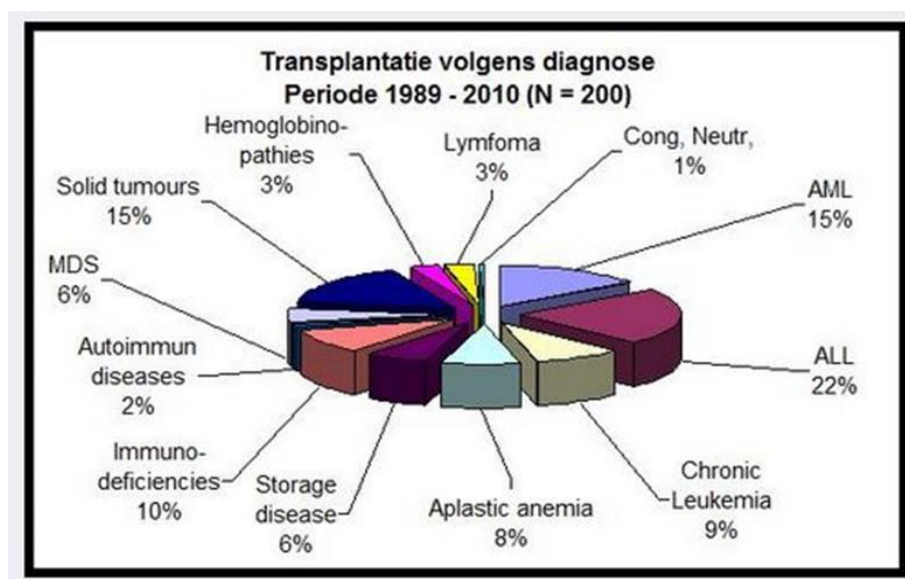
De hoogste gemiddelde wortel-kroonratio wordt voor zowel de bovenkaak als de onderkaak en voor de beide geslachten gevonden in de tweede premolaren, gevolgd door de eerste premolaren. De hoektanden staan op de derde plaats. De laagste waardes worden gezien bij de centrale snijtanden boven, de eerste molaren en de centrale snijtanden onder volgens Hölttä en Haghanifar et al. [5, 32] Volgens Yun et al. hebben de hoektanden de hoogste gemiddelde wortel-kroonratio en hebben de tweede molaren de laagste. [24] Het gemiddelde is bij mannen hoger dan bij vrouwen en de elementen in de onderkaak zijn langer dan de maxillaire tanden. Deze resultaten zijn al dan niet statistisch significant afhankelijk van de studie en het type tand dat wordt bekeken. [24, 25, 32]

### 1.3. Stamceltransplantatie

Een hematopoïetische stamceltransplantatie is een behandeling waarbij de stamcellen van de patiënt vervangen worden door andere stamcellen. Hematopoïetische stamcellen zijn pluripotent en kunnen aanleiding geven tot alle cel-soorten van zowel de myeloïde als de lymfoïde cellijn. Hierdoor zijn zij in staat om het volledige lymfohematopoïetische systeem te vervangen. Tevens zijn de hematopoïetische stamcellen zelf-vernieuwend. Dit betekent dat na iedere celdeling één of meerdere dochtercellen ontstaan die de stamceleigenschappen behouden. Hematopoïetische stamcellen kunnen herkend worden op basis van het oppervlakte eiwit CD34. Afhankelijk van de aandoening kunnen eigen stamcellen van de patiënt gebruikt worden nadat ze op een vroeger tijdstip worden afgenomen en bewaard. Dit heet autologe stamceltransplantatie. Bij kinderen zijn de indicaties voor een autologe SCT hoofdzakelijk voor de behandeling van hoog risico solide tumoren zoals het neuroblastoom. Bij een allogene transplantatie worden stamcellen van een donor geïnfundeerd. Het vinden van een zo goed mogelijk HLA gematchte donor is cruciaal voor het voorkomen of beperken van immunologische reacties tussen de gastheer en de donor. [3, 5, 33, 34]

#### *Indicatie*

Onderstaande figuur geeft een overzicht van de indicaties voor een HSCT uitgevoerd op de afdeling PHO van het UZ Gent. [14] (Figuur 4)



Figuur 4. Indicaties stamceltransplantatie binnen het Universitair Ziekenhuis Gent.

### *Procedure*

Voorafgaand aan de feitelijke SCT ondergaat de patiënt doorgaans een voorbereidingsfase of conditioneringsfase. Het doel hierbij is om door de conditionering de resterende kankercellen te vernietigen in geval van kwaadaardige ziekte, het immuunsysteem tolerant te maken en de beenmergruimte beschikbaar te stellen voor het ontvangen van de nieuwe cellen. De conditionering bestaat uit hoog gedoseerde chemotherapie al dan niet gecombineerd met totale lichaamsbestraling (TBI). Veel gebruikte chemotherapeutica zijn hoge dosis cyclofosfamide en busulfan. Zowel TBI als busulfan vertonen late schadelijke effecten; hun invloed op de gebitsontwikkeling maakt deel uit van dit onderzoek. [33]

### *Mortaliteit en morbiditeit*

De huidige 5 jaars-overleving na een allogene SCT bedraagt 70%. De morbiditeit wordt onder meer veroorzaakt door de toxiciteit van de conditioneringsfase. Er worden vaak laattijdige neveneffecten van een HSCT gemeld. Men ziet hierbij problemen met groei en ontwikkeling, hormonale en fertiliteitsproblemen, verstoord vet- en glucosemetabolisme, verhoogd risico op secundaire maligniteiten etc. [3, 5, 7, 11, 33]

### *Effecten op de gebitsontwikkeling*

Agenesie, microdontie en afwijkingen in de ontwikkeling van de wortels worden vaak gezien bij kinderen die behandeld worden met een HSCT. [5, 7, 11, 35]

Agenesie ontstaat wanneer de tandknop wordt vernield. Dit kan enkel indien de mineralisatie nog niet ver gevorderd is. Conditioneringsregimes, gestart na de mineralisatie van een element, zullen bijgevolg geen agenesie van dat element kunnen geven. Vertrekkend van de eerder beschreven chronologie van de gebitsontwikkeling kan er van uitgegaan worden dat de eerste definitieve molaren geen agenesie zullen vertonen die veroorzaakt wordt door de behandeling, aangezien de behandeling zelden tot nooit gegeven wordt op zo'n jonge leeftijd. (Figuur 3) Indien deze elementen toch agenesie vertonen, is dit te wijten aan genetische factoren. Wanneer er naar de 3 leeftijdscategorieën op moment van HSCT (< 3 jaar, 3 - 6 jaar en > 6 jaar) wordt gekeken, wordt afhankelijk van de categorie, agenesie van verschillende elementen verwacht. In de groep jonger dan 3 jaar gaat dit vooral over agenesie van de definitieve snijtanden. Patiënten behandeld na de leeftijd van 6 jaar lopen kans op agenesie van de derde molaar. Voor

verdere details wordt verwezen naar het mineralisatieschema (Figuur 3). Individuele variatie in ontwikkeling mag echter niet uit het oog verloren worden. Als algemene regel kan men echter stellen dat hoe jonger de patiënt op moment van HSCT, des te erger de schade aan de gebitselementen zal zijn. [5, 7, 15, 16]

Microdontie ontstaat wanneer toxische factoren direct of indirect inwerken op de cellen betrokken bij de tandontwikkeling. Deze schadelijke invloed, indien toegediend tijdens de tandontwikkeling, zorgt voor een kleinere tand. Ook hier wordt afhankelijk van de leeftijd een ander patroon van microdontie verwacht. Algemeen is het risico op microdontie hoog indien de behandeling gebeurt voor de leeftijd van 4 jaar. [5]

De wortelontwikkeling loopt zeker 2 jaar langer door dan de kroonontwikkeling, waardoor patiënten die op latere leeftijd (> 5 jaar) behandeld worden mogelijks enkel een afwijkende wortellengte hebben. Bijgevolg zal de wortel-kroonratio bij deze patiënten tevens afwijkend zijn. [5, 15, 16]

Niet alleen de leeftijd maar ook het gebruikte conditioneringsregime heeft een invloed op de gebitsontwikkeling. Zowel het effect van de gebruikte chemotherapie als radiotherapie tijdens de conditionering is irreversibel. Afhankelijk van het conditioneringsregime heeft de patiënt meer of minder kans op dentale afwijkingen. [5, 7, 11, 35]

Straling zorgt voor schade zowel aan de amelo- en odontoblasten als aan de niet-prolifererende cellen. De meest gevoelige periode van odontoblasten voor straling loopt tot het begin van de dentinevorming. Leeftijd zou echter een belangrijkere rol spelen in het optreden van agenesis dan het conditioneringsregime met TBI. [5, 11]

Gebruik van TBI verhoogt de kans op verkorte en spitse wortels, wat tevens een weerslag heeft op de totale tandgrootte. Dit effect zou groter zijn dan bij gebruik van enkel chemotherapie. TBI zorgt tevens voor een beperkte verkorting van de kroon. Hierdoor leidt TBI tot meer afwijkende wortel-kroonratio's dan chemotherapie alleen. Dit wegens de grotere gevoeligheid van de wortel voor TBI en de langere ontwikkelingsduur van de wortel. [5, 7, 11, 35]



De wortelontwikkeling begint tussen 3 en 5 jaar. Conditionering binnen dit tijdsvenster resulteert in ernstigere afwijkingen van de wortel-kroonratio dan buiten deze periode. Wanneer TBI toegevoegd wordt binnen deze periode, vertonen bijna alle tanden een afwijkende wortel-kroonratio. [5]

Chemotherapie inhibeert de celcyclus van snel delende cellen en zou op die manier interfereren met de tandontwikkeling. Concreet worden na gebruik van chemotherapie een vertraagde tandontwikkeling, microdontie, vergrote pulpakamer, hypodontie en een verkorting van de wortels gezien. Hypodontie kan veroorzaakt worden enerzijds direct door chemotherapie en anderzijds indirect door een gebrek aan groeifactoren. Een vergrote pulpakamer wordt gevonden wanneer chemotherapie op jonge leeftijd wordt toegediend. Tandagenesie wordt gezien wanneer herhaaldelijk chemotherapie wordt toegediend tijdens de periode waarin normaal de calcificatie plaatsvindt. Microdontie wordt vooral gezien indien chemotherapie wordt toegediend voor de leeftijd van 4 jaar. Het effect van chemotherapie op microdontie zou groter zijn dan het effect van TBI op microdontie. Zowel het type, de dosis en de frequentie van toediening van de chemotherapeutica bepalen het effect op de gebitsontwikkeling. Chemotherapie onder de vorm van hoge dosis alkylerende agentia zou het risico op dentale afwijkingen vergroten in vergelijking met andere chemotherapeutica. Sterker nog, busulfan zou even schadelijk zijn als een single dose TBI (gecombineerd met cyclofosfamide) op vlak van tandontwikkeling. Cyclofosfamide, behorende tot de alkylerende agentia, stopt de celdeling en veroorzaakt mutaties. Dit heeft een effect op de vorming van dentine en in het ergste geval op de glazuurvorming. Busulfan, eveneens behorend tot de alkylerende agentia, breekt het DNA af en zorgt voor cross-linking. Studies betreffende de dentale neveneffecten van deze chemotherapeutica zijn echter schaars. Bovendien onderzoeken de bestaande studies de invloed van cyclofosfamide of busulfan op de gebitsontwikkeling bij knaagdieren. Deze is echter niet volledig vergelijkbaar met deze bij mensen. [5, 7, 36, 37]

Naast de dentale effecten veroorzaakt chemotherapie ook andere orale effecten, zoals mucositis, xerostomie, infecties en gingivale bloedingen. De glazuur- en wortelontwikkeling worden onderbroken door chemotherapeutica. Chemotherapie heeft echter geen invloed op het moment van doorbraak van de tanden. De leeftijd waarop gestart wordt met chemotherapie heeft geen

invloed op de wortel-kroonratio. Er dient opgemerkt te worden dat de combinatie van chemotherapie en radiotherapie een additioneel effect heeft. [5, 11, 36]

## **2. Doelstelling**

Vertrekkende van het werk van Päivi Hölttä werd een cross-sectioneel onderzoek opgezet binnen de patiëntenpopulatie van het Universitair Ziekenhuis te Gent. [5] Deze studie heeft als doelstelling de dentale ontwikkeling te bestuderen en informatie te verwerven over de incidentie van dentale afwijkingen en de bijhorende risicofactoren bij een specifieke doelgroep. De doelgroep bestaat uit patiënten die opgevolgd wordt op de post-stamceltransplantatie polikliniek voor kinderen en jong volwassenen van het UZ Gent. De dentale afwijkingen omvatten tandagenesie, microdontie en afwijkende wortel-kroonratio's in het definitief gebit.

Specifiek wordt er een antwoord gezocht op de onderzoeksvraag “Heeft het ondergaan van een HSCT vóór de leeftijd van 12 jaar een invloed op de gebitsontwikkeling bij kinderen en jongvolwassenen?”. De sub-vragen zijn gericht op de invloed van een HSCT op de volgende onderwerpen: tandagenesie, microdontie en wortel-kroonratio's in het volwassen gebit.

De invloed van de leeftijd waarop de HSCT is uitgevoerd wordt bekeken. De gebitsontwikkeling verloopt tijdens specifieke periodes in de ontwikkeling en is na de leeftijd van 12 jaar volledig afgerond. Afhankelijk van de leeftijd van de patiënt waarop de behandeling wordt ingesteld, worden dus meer of minder afwijkingen verwacht. De patiënten worden daarom ingedeeld in verschillende leeftijdsgroepen: < 3 jaar, 3 - 6 jaar en > 6 jaar op moment van transplantatie. Personen die getransplanteerd worden wanneer ze jonger zijn dan 6 jaar zouden het grootste risico lopen op gebitsafwijkingen. [5, 7, 15, 16]

Bijkomend wordt de invloed van het conditioneringsregime als risicofactor op bovenstaande dentale afwijkingen nagegaan. Hierbij wordt een onderscheid gemaakt tussen een conditionering op basis van TBI, busulfan of andere chemotherapeutica. Een conditionering met TBI wordt voorbehouden voor kinderen vanaf 3 jaar. Daaruit kan verondersteld worden dat deze minder impact heeft op de gebitsontwikkeling dan chemotherapie die wel op een jongere leeftijd wordt toegediend. Een conditionering met busulfan wordt beschouwd als een intensieve en agressieve therapie die tevens op jongere leeftijd toegediend kan worden. Door

de leeftijd waarop de behandeling wordt toegepast, de hoge toegepaste dosis busulfan en zijn inherente toxiciteit kunnen er hier meer uitgesproken neveneffecten verwacht worden in vergelijking met andere conditioneringsregimes. [7-9, 35, 38]

Finaal wordt ook gepeild naar de mening van de patiënt in verband met de voorlichting over mogelijke dentale laattijdige neveneffecten en de opvolging van de dentale ontwikkeling met als doel de totaalbehandeling van de patiënt te optimaliseren.

### **3. Methodologie**

De studie werd goedgekeurd door de Commissie voor Medische Ethiek van de universiteit Gent en van het Universitair Ziekenhuis Gent onder het Belgisch registratienummer B670201525400. (Addendum 2)

#### **3.1. Literatuurselectie**

Een verkennende literatuurstudie werd afzonderlijk uitgevoerd voor de verschillende topics in deze masterproef. Verschillende onderzoeksvragen zijn gesteld om de informatie te verzamelen. Bijkomende artikels per topic zijn vooral gevonden door het screenen van de referentielijsten. Bij deze studie werd onder andere de PICO-vraag “Hebben kinderen en jong volwassenen die een hematopoietische stamceltransplantatie ondergingen op kinderleeftijd meer gebitsafwijkingen in het definitief gebit in vergelijking met gezonde controles die geen hematopoietische stamceltransplantatie ondergingen?” gehanteerd.

Er werden in het bijzonder 2 doctoraatswerken gebruikt. Het doctoraatswerk van P. Hölttä en het doctoraatswerk van V. Bordon, ons respectievelijk aangeboden door professor dr. R. Cauwels en door professor dr. C. Dhooge. [3, 5]

Via het programma Endnote X7 (Thomas Reuters, USA) is een bibliotheek aangemaakt om de gevonden artikels te bewaren. De volgende databanken werden gebruikt: Pubmed, Medline en Google Scholar. Full-text artikels werden hoofdzakelijk verkregen met behulp van het VPN-netwerk van de universiteit Gent.

### **3.2. Patiëntenselectie**

De doelpopulatie werd geselecteerd uit het patiëntenbestand van de afdeling kinderhematologie/-oncologie van het UZ Gent van 1988 t.e.m. 2016. De patiënten voldoen aan de inclusiecriteria ‘autologe of allogene stamceltransplantatie ondergaan’, ‘jonger dan 12 jaar op moment van stamceltransplantatie’ en ‘stamceltransplantatie meer dan 1 jaar geleden’. Zo werd via de referentieverpleegkundige een lijst bekomen van 119 patiënten. Patiënten met de diagnose van ‘severe combined immune deficiency (SCID)’, ‘Hurler disease’ of ‘osteopetrosis’ werden geëxcludeerd. Op basis van deze criteria werden bijkomend 19 patiënten geëxcludeerd. Patiënten die een ernstige kinderziekte hebben meegemaakt of behandelingen hebben ondergaan die de gebitsontwikkeling kunnen verstoren, werden eveneens geëxcludeerd. Bij aanvang van de studie waren 4 patiënten overleden. [5, 9, 16]

De overige 95 patiënten werden allemaal schriftelijk en/of telefonisch gecontacteerd via een oproepbrief. (Addendum 3 en 4) Van hen namen in het totaal 42 patiënten deel aan deze studie waarvan 21 jongens en 21 meisjes. Van alle patiënten werd een getekend informed consent verkregen. Het goedkeuringsformulier werd door iedere patiënt vanaf 18 jaar ondertekend, bij patiënten jonger dan 18 jaar werd een toestemmingsformulier getekend door de ouders. (Addendum 5 en 6)

### **3.3. Radiografisch en klinisch onderzoek**

Iedere deelnemer werd eenmalig radiografisch en klinisch onderzocht op de polikliniek tandheelkunde van het UZ Gent. Het orthopantomogram (OPG) werd, indien deze niet reeds aanwezig was in het elektronisch patiëntendossier (EPD), genomen door een opgeleide verpleegkundige met de Planmeca ProMax® 2D. Uitzonderlijk werd de OPG verkregen via de eigen tandarts of orthodontist. Het klinisch onderzoek werd uitgevoerd door Kaat Toulouse onder het toezicht van een assistent kindertandheelkunde of door professor dr. R. Cauwels. Alle resultaten werden finaal gecontroleerd door professor dr. R. Cauwels. [3, 5, 9-11, 13, 17, 35]

Bij het klinisch onderzoek werd een anamnese en een sociale vragenlijst afgenomen. (Addendum 7 en 8) [39] Met de eerste vragenlijst werd getracht de mogelijke interfererende omstandigheden, die een invloed kunnen hebben op de tandontwikkeling, uit te sluiten zoals bijvoorbeeld erfelijke factoren. In het EPD werden de medische diagnose, de datum van

diagnose, de leeftijd bij diagnose, het type behandeling en het behandelverloop nagekeken. Tijdens het klinisch onderzoek werd er aandacht besteed aan de mondhygiëne, de aanwezigheid van cariës en vullingen, de gezondheid van de orale mucosa, de occlusie, de eruptie en het aantal gebitselementen. Deze informatie werd enkel mondeling of schriftelijk meegegeven met de patiënt omdat ze niet relevant was voor de thesis. Afwijkingen zoals tandagenesie en microdontie, alsook de wortel-kroonratio's, werden geëvalueerd en genoteerd in het EPD.

#### *Beoordelen van tandagenesie*

Door een variabele ontwikkelingssnelheid van de definitieve elementen is voor elk element een leeftijdslimiet opgesteld waarmee een tandagenesie vastgesteld kan worden. De definitieve snijtanden, hoektanden en eerste premolaren worden aanwezig geacht vanaf het eerste levensjaar. De leeftijdslimiet voor de eerste definitieve premolaar is 5 jaar. De tweede premolaar en de tweede molaar worden niet als agenetisch beschouwd voor de leeftijd van 6 jaar. De derde molaar wordt niet meegenomen in het onderzoek. [40]

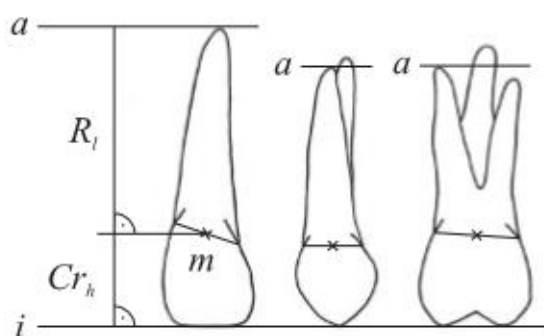
#### *Beoordelen van microdontie*

Microdontie wordt bepaald door een subjectieve visuele beoordeling. Gebitselementen met een geschatte mesio-distale afmeting kleiner of gelijk aan de helft van een "normale" tandbreedte worden als microdontisch beschouwd. [40]

#### *Beoordelen van wortel-kroonratio*

De wortel-kroonratio wordt bekomen door de wortellengte te delen door de kroonlengte. De kroonlengte wordt bepaald door de loodrechte afstand tussen de referentielijn 'i' en het referentiepunt 'm'. De lijn 'i' representeert het occlusievlak of het incisale vlak. Bij molaren en incisieven wordt deze bepaald door de verbindingslijn tussen de buccale knobbels, respectievelijk door het verloop van de incisale rand. Bij hoektanden en premolaren wordt de referentielijn 'i' bepaald door de raaklijn aan de incisale of de buccale knobbel, die loodrecht op de as van het element staat. Het referentiepunt 'm' bevindt zich op het middelpunt van de verbindingslijn tussen de mesiale en de distale kroon-wortelgrens. De wortellengte wordt berekend door het verschil in afstand tussen het referentiepunt 'm' en de referentielijn 'a'. De referentielijn 'a' raakt de apex van het gebitselement en is evenwijdig aan de referentielijn 'i'. Bij een element met meerdere wortels wordt gebruik gemaakt van de langste buccale wortel.

De palatale wortels worden buiten beschouwing gelaten daar deze een grotere angulatie hebben ten opzichte van de kroon in vergelijking met de buccale wortels. Deze methode wordt de gemodificeerde Lind techniek genoemd. (Figuur 5)



*Figuur 5. Gemodificeerde Lind-techniek.*

*Visualisatie van de referentielijnen (a en i) en het referentiepunt (m) gebruikt om de wortel-kroonratio (R/Cr) te bepalen.[25]*

De metingen worden uitgevoerd met het programma ImageJ. (Figuur 6) Dit programma kan worden aangewend via het elektronisch platform Athena van de UGent. De resultaten worden afgerond op 0,5 millimeter. De metingen worden onafhankelijk door beide onderzoekers uitgevoerd, waarna het gemiddelde van beide metingen wordt berekend. Indien de meting van eenzelfde wortel-kroonratio minstens 1 mm verschilt tussen de twee onderzoekers, wordt deze meting geëxcludeerd. Om de betrouwbaarheid van de methode te testen, is voorafgaand aan het onderzoek een kalibratie uitgevoerd op OPGs van patiënten uit het UZ Gent die niet behoren tot de studiepopulatie. De gemiddelde Pearson correlatiecoëfficiënt voor de intercorrelatie is 0,78 en voor de intracorrelatie 0,71. Hieruit kan besloten worden dat de totale correlatie goed is en de gebruikte methode betrouwbaar is.

Gebits-elementen worden niet in de studie geïnccludeerd wanneer ze een open apex, onduidelijke referentiepunten, een abnormale wortelkromming, een geschiedenis van een dentaal trauma hebben of wanneer de kroon tekenen van artritatie, abrasie of erosie vertoont. Bij het bepalen van de wortel-kroonratio wordt gekeken naar de elementen uit één kaakhelft, aangezien de ontwikkeling symmetrisch wordt verwacht. Wanneer een element omwille van deze criteria wordt geëxcludeerd, wordt er gekeken naar het contralaterale element indien dit element wel kan worden geïnccludeerd. [41]



*Figuur 6. Meting wortel-kroonratio in ImageJ.*

### **3.4. Statistische verwerking**

De resultaten worden statistisch verwerkt via SPSS23. Voor de vergelijkingen van proporties worden Fisher's Exact testen toegepast. Vanaf een significant resultaat ( $p < 0,05$ ), worden paarsgewijze vergelijkingen uitgevoerd tussen de groepen met Bonferroni-correctie voor multiple testing. Ondanks de beperkte sample size wordt een logistische regressie uitgevoerd om post-hoc een hypothese te formuleren omtrent de invloed van de leeftijdscategorie op moment van HSCT in vergelijking met de invloed van het conditioneringsregime. Prevalenties van agenesie, microdontie en afwijkende wortel-kroonratio worden vergeleken met prevalenties gerapporteerd in de literatuur. Vervolgens worden Wilson score 95% confidentie intervallen voor de proporties gecreëerd.

### **3.5. Bevraging van de ouders en/of patiënten omtrent de dentale problematiek post-transplant**

Tijdens het onderzoek is op regelmatige basis door (groot-)ouders en/of patiënten de opmerking gemaakt dat zij niet wisten dat de behandeling tevens een invloed kan hebben op de gebitsontwikkeling. Dit is een logisch gevolg van het beperkte onderzoek naar de impact hiervan. Daarom werd beslist een toevoeging te doen aan de masterproef. Via een beknopte vragenlijst werd gepeild naar de inlichting en de wensen van de ouders betreffende de mogelijke dentale neveneffecten. Ook werd gevraagd of er interesse is in één of meerdere bijkomende tandheelkundige onderzoeken aansluitend op de jaarlijkse post-transplant onderzoeken. In het totaal zijn 29 vragenlijsten afgenomen.

## **4. Resultaten**

### **4.1 Beschrijvende statistiek**

De meest gestelde diagnoses waren ALL (9 patiënten), neuroblastoom (9 patiënten) en MDS (4 patiënten). Twaalf patiënten ondergingen de voorbehandeling met het TBI-conditioneringsregime, 21 patiënten ondergingen de voorbehandeling met het busulfan-conditioneringsregime en 9 patiënten ondergingen de voorbehandeling met andere chemotherapeutica. Zestien patiënten (38,1%) behoren tot de leeftijdscategorie < 3 jaar, 9 patiënten (21,4%) tot de leeftijdscategorie 3 - 6 jaar en 17 patiënten (40,5%) tot de leeftijdscategorie > 6 jaar, dit telkens op moment van de HSCT. (Addendum 9)

Op moment van tandheelkundig onderzoek in het kader van deze masterproef was de jongste patiënt 3,5 jaar oud en de oudste patiënt 30 jaar oud. De mediane leeftijd was 14 jaar en de gemiddelde leeftijd was 12 jaar. Op moment van stamceltransplantatie was de jongste patiënt 4 maand oud en de oudste patiënt net geen 12 jaar oud. Gemiddeld gebeurde het tandheelkundig onderzoek 8,8 jaar na de HSCT. (Addendum 9)

### **4.2. De invloed van het conditioneringsregime op de gebitsontwikkeling**

#### *Agenesie*

Als nulhypothese wordt gesteld dat er geen verschil is in effect op agenesie tussen de verschillende conditioneringsregimes. De uitgevoerde Fisher's Exact test is niet significant ( $p = 0,409$ ). De nulhypothese kan niet weerlegd worden.

Agenesie wordt in de huidige studiepoulatie het meest aangetroffen bij de patiënten die zijn voorbehandeld met busulfan. (Kruistabel 1) Het verschil met de andere types conditionering is echter niet significant waardoor dit resultaat niet kan veralgemeend worden.

**Kruistabel 1: de invloed van het conditioneringsregime op agenesie**

			Agenesie	
			Geen agenesie	Agenesie
Conditioneringstype	Total body irradiation (N=12)	Aantal	7 (58,3%)	5 (41,7%)
	Busulfan (N=19)	Aantal	7 (36,8%)	12 (63,2%)
	Andere chemotherapeutica (N=8)	Aantal	5 (62,5%)	3 (37,5%)
Totaal		Aantal	19 (48,7%)	20 (51,3%)

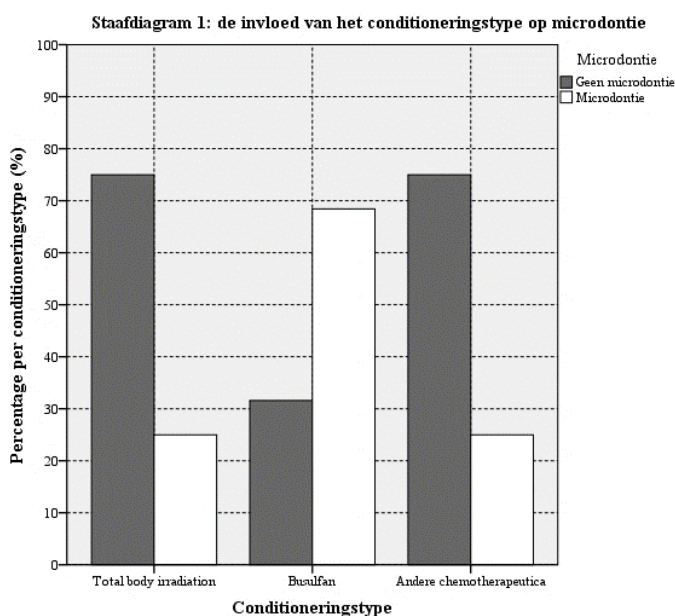


### *Microdentie*

Als nulhypothese wordt gesteld dat er geen verschil is in het effect op microdentie tussen de verschillende conditioneringsregimes. De uitgevoerde Fisher's Exact test is significant ( $p = 0,023$ ). De nulhypothese kan weerlegd worden. De verschillende conditioneringsregimes vertonen in deze studiepopulatie een significant verschillend effect op het ontstaan van microdentie.

Paarsgewijs vergelijken van de verschillende groepen levert een significant resultaat ( $p = 0,029$ ) bij het vergelijken van TBI-conditioneringsregime met busulfan-conditioneringsregime. De onderlinge vergelijking van de andere groepen levert geen significant resultaat. Na Bonferroni-correctie is echter ook de vergelijking tussen TBI en busulfan (net) niet significant ( $p = 0,087$ ).

Er kan besloten worden dat in onze studiepopulatie het verschil in effect van de conditioneringsregimes zich vooral situeert tussen het TBI- en busulfan-based regime. Er wordt meer microdentie gevonden bij conditionering met busulfan. (Kruistabel 2) (Staafdiagram 1) Na Bonferroni-correctie is dit verschil echter niet meer significant.



**Kruistabel 2: de invloed van het conditioneringsregime op microdentie**

			Microdentie	
			Geen microdentie	Microdentie
Conditioneringstype	Total body irradiation (N = 12)	Aantal	9 (75,0%)	3 (25,0%)
	Busulfan (N = 19)	Aantal	6 (31,6%)	13 (68,4%)
	Andere chemotherapeutica (N = 8)	Aantal	6 (75,0%)	2 (25,0%)
Totaal		Aantal	21 (53,8%)	18 (46,2%)

### Wortel-kroonratio

Als nulhypothese wordt gesteld dat er geen verschil is in het effect op de wortel-kroonratio's tussen de verschillende conditioneringsregimes. De Fisher's Exact test wordt uitgevoerd om de afwijking te bepalen van de wortel-kroonratio ten opzichte van een 3,5 standaarddeviatie-interval van de normaalwaarden verkregen door Hölttä et al. [25] Wortel-kroonratio's die buiten dit interval liggen, kunnen beschouwd worden als duidelijk afwijkend van het normale. De Fisher's Exact test is niet significant ( $p = 1$ ). De nulhypothese kan niet worden verworpen.

De normaalwaarden voor de wortel-kroonratio zijn terug te vinden in onderstaande tabel. (Tabel 4)

Tabel 4. Gemiddelde wortel-kroonratio's (mean) met standaarddeviaties (SD) en 95%-betrouwbaarheidsintervallen (95% CI) van definitieve gebitselementen bij vrouwen (links) en mannen (rechts)[25]

Teeth	n	Mean	SD	95% CI	Teeth	n	Mean	SD	95% CI
11,21	106	1.78	0.16	1.75-1.81	11,21	105	1.86	0.17	1.82-1.89
12,22	105	1.97	0.18	1.93-2.00	12,22	102	2.04	0.21	2.01-2.09
13,23	102	2.10	0.21	2.06-2.14	13,23	103	2.10	0.22	2.06-2.15
14,24	68	2.15	0.22	2.10-2.20	14,24	78	2.16	0.22	2.11-2.21
15,25	92	2.21	0.25	2.15-2.26	15,25	88	2.19	0.22	2.14-2.24
16,26	92	1.80	0.15	1.76-1.83	16,26	101	1.87	0.15	1.84-1.90
17,27	100	1.94	0.18	1.90-1.97	17,27	105	1.99	0.17	1.96-2.02
31,41	105	1.92	0.14	1.89-1.95	31,41	95	1.97	0.16	1.94-2.01
32,42	107	2.02	0.16	1.99-2.05	32,42	102	2.05	0.17	2.01-2.08
33,43	101	2.23	0.20	2.19-2.27	33,43	92	2.22	0.23	2.17-2.27
34,44	105	2.42	0.25	2.37-2.47	34,44	101	2.43	0.27	2.38-2.49
35,45	105	2.46	0.24	2.41-2.51	35,45	99	2.44	0.26	2.39-2.49
36,46	101	2.07	0.18	2.03-2.10	36,46	105	2.11	0.17	2.09-2.15
37,47	108	1.98	0.19	1.94-2.01	37,47	106	2.01	0.18	1.97-2.04

\* $P \leq 0.05$ ; \*\*\* $P \leq 0.001$ ; NS,  $P > 0.05$ .

\* $P \leq 0.05$ ; \*\* $P \leq 0.01$ ; \*\*\* $P \leq 0.001$ ; NS,  $P > 0.05$ .

Vertrekkend van het 3,5 standaarddeviatie interval wordt in deze studiepopulatie een sterk afwijkende wortel-kroonratio gezien bij 72,7% van de patiënten behandeld met TBI, bij 78,9% van de patiënten behandeld met busulfan en bij 75% van de patiënten behandeld met andere chemotherapeutica. (Kruistabel 3) Hieruit kan besloten worden dat de kroonwortelratio's in dezelfde mate aangetast zijn bij de verschillende conditioneringsregimes.

**Kruistabel 3: de invloed van het conditioneringsregime op de wortel-kroonratio**

			Wortel-kroonratio ten opzichte van 3,5 SD-interval	
			Niet afwijkend	Afwijkend
Conditioneringstype	Total body irradiation (N = 11)	Aantal	3 (27,3%)	8 (72,7%)
	Busulfan (N = 19)	Aantal	4 (21,1%)	15 (78,9%)
	Andere chemotherapeutica (N = 8)	Aantal	2 (25,0%)	6 (75,0%)
Totaal		Aantal	9 (23,7%)	29 (76,3%)

### *Algemeen*

Als nulhypothese wordt gesteld dat er geen verschil is in het effect op het gebit tussen de verschillende conditioneringsregimes. Een gebit wordt als afwijkend beschouwd wanneer minstens één van de volgende events zich voordoet: agenesie, microdontie of afwijkende wortel-kroonratio. De uitgevoerde Fisher's Exact test toont een niet-significant resultaat ( $p = 0,254$ ). De nulhypothese kan niet worden verworpen.

Algemeen gezien hebben, in deze studiepopulatie, het TBI-based conditioneringsregime en het conditioneringsregime met andere chemotherapeutica hetzelfde effect. Het busulfan-based regime heeft een groter, doch niet-significant effect. (Kruistabel 4) Hierdoor kan deze bevinding niet veralgemeend worden voor de algemene populatie.

**Kruistabel 4: de algemene invloed van het conditioneringsregime op de gebitsontwikkeling**

			Gebitsontwikkeling	
			Niet afwijkend	Afwijkend
Conditioneringstype	Total body irradiation (N=12)	Aantal	3 (25,0%)	9 (75,0%)
	Busulfan (N=19)	Aantal	1 (5,3%)	18 (94,7%)
	Andere chemotherapeutica (N=8)	Aantal	2 (25,0%)	6 (75,0%)
Totaal		Aantal	6 (15,4%)	33 (84,6%)

### 4.3. De invloed van de leeftijd op het moment van behandeling op de gebitsontwikkeling

#### *Agenesie*

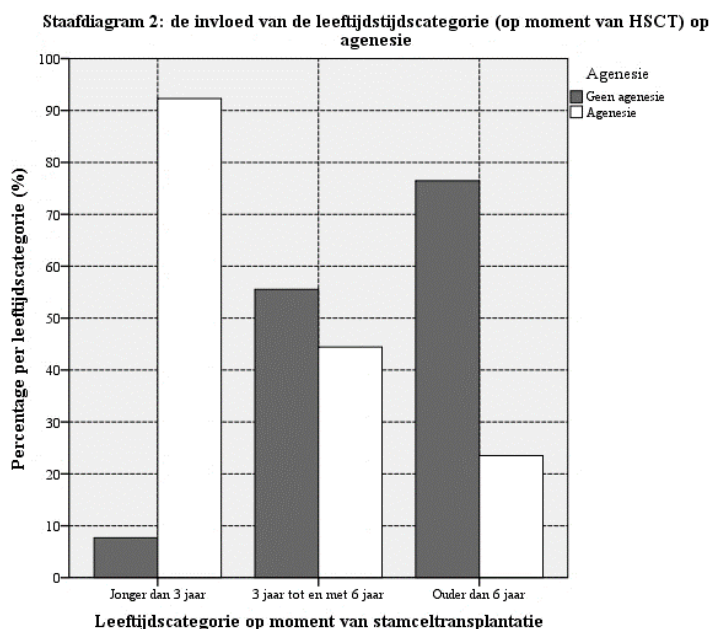
Als nulhypothese wordt gesteld dat de leeftijd op moment van HSCT geen invloed heeft op het ontstaan van agenesie. De Fisher's Exact test is zeer sterk significant ( $p < 0,001$ ). De nulhypothese kan weerlegd worden. De leeftijd op het moment van HSCT heeft duidelijk een invloed op het ontstaan van agenesie.

Onderling paarsgewijs vergelijken van de verschillende groepen levert zowel een significant resultaat op bij het vergelijken van de leeftijdscategorie  $< 3$  jaar en  $3 - 6$  jaar ( $p = 0,023$ ) als bij het vergelijken van  $< 3$  jaar en  $> 6$  jaar ( $p < 0,001$ ). (Kruistabel 5) (Staafdiagram 2) Na Bonferroni-correctie blijft enkel het verschil tussen  $< 3$  jaar en  $> 6$  jaar sterk significant verschillend ( $p = 0,003$ ). De vergelijking tussen de groep  $< 3$  jaar en  $3 - 6$  jaar is na Bonferroni-correctie net niet significant ( $p = 0,069$ ).

Er wordt in deze studiepopulatie duidelijk meer agenesie gezien bij een behandeling op jongere leeftijd ( $< 3$  jaar). Na Bonferonni-correctie geldt dit besluit met een grote waarschijnlijkheid ook voor de algemene populatie.

**Kruistabel 5: de invloed van de leeftijdscategorie op het moment van HSCT op agenesie**

			Agenesie	
			Geen agenesie	Agenesie
Leeftijd op het moment van de stamceltransplantatie	Jonger dan 3 jaar (N=13)	Aantal	1 (7,7%)	12 (92,3%)
	3 jaar tot en met 6 jaar (N=9)	Aantal	5 (55,6%)	4 (44,4%)
	Ouder dan 6 jaar (N=17)	Aantal	13 (76,5%)	4 (23,5%)
Totaal		Aantal	19 (48,7%)	20 (51,3%)



### Microdontie

Als nulhypothese wordt gesteld dat de leeftijd op het moment van HSCT geen invloed heeft op het ontstaan van microdontie. De Fisher's Exact test is zeer sterk significant ( $p < 0,001$ ). De nulhypothese kan verworpen worden. De leeftijd op het moment van HSCT heeft wel een invloed op het ontstaan van microdontie.

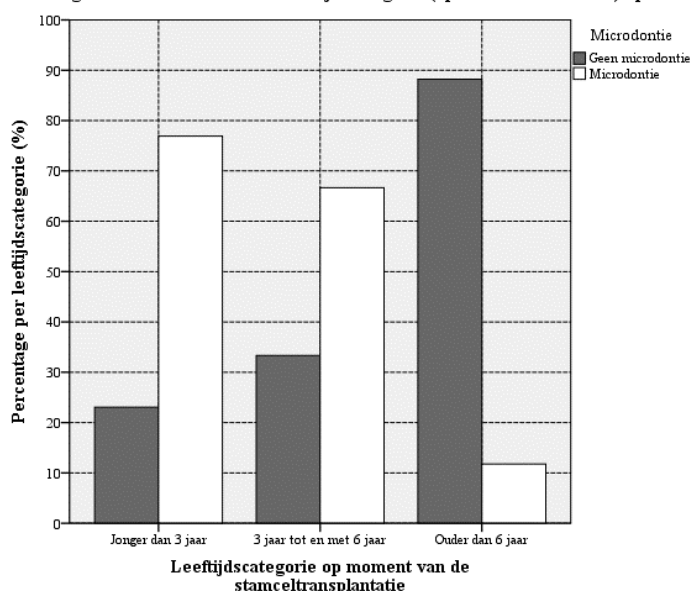
Onderling paarsgewijs vergelijken van de verschillende leeftijdscategorieën levert een significant resultaat op bij zowel de vergelijking tussen de leeftijdscategorie  $< 3$  jaar en  $> 6$  jaar ( $p < 0,001$ ) als bij het vergelijken van 3 - 6 jaar en  $> 6$  jaar ( $p = 0,008$ ). De vergelijking tussen  $< 3$  jaar en 3 - 6 jaar is net niet significant ( $p = 0,066$ ). Na Bonferroni-correctie blijft zowel de vergelijking tussen  $< 3$  jaar en  $> 6$  jaar als tussen 3 - 6 jaar en  $> 6$  jaar significant (respectievelijk  $p = 0,003$  en  $p = 0,024$ ).

Hoe vroeger de patiënt behandeld wordt, des te meer microdontie er wordt gezien in deze studiepopulatie. (Kruistabel 6) (Staafdiagram 3) Tevens geldt dit besluit, na Bonferroni-correctie, met grote waarschijnlijkheid ook voor de algemene populatie.

**Kruistabel 6: de invloed van de leeftijdscategorie op het moment van HSCT op microdentie**

			Microdentie	
			Geen microdentie	Microdentie
Leeftijd op het moment van de stamceltransplantatie	Jonger dan 3 jaar (N=13)	Aantal	3 (23,1%)	10 (76,9%)
	3 jaar tot en met 6 jaar (N=9)	Aantal	3 (33,3%)	6 (66,7%)
	Ouder dan 6 jaar (N=17)	Aantal	15 (88,2%)	2 (11,8%)
Totaal		Aantal	21 (53,8%)	18 (46,2%)

**Staafdiagram 3: de invloed van de leeftijdscategorie (op moment van HSCT) op microdentie**



### *Wortel-kroonratio*

Als nulhypothese wordt gesteld dat de leeftijd op het moment van HSCT geen invloed heeft op de wortel-kroonratio. De uitgevoerde Fisher's Exact test is niet-significant ( $p = 0,16$ ). De nulhypothese kan niet verworpen worden.

Alle patiënten in deze studiepopulatie die behandeld zijn tussen 3 en 6 jaar vertonen een afwijkende wortel-kroonratio. (Kruistabel 7) Het verschil met de andere leeftijdsgroepen is niet-significant waardoor op basis van deze berekening geen besluit geformuleerd kan worden voor de algemene populatie.

**Kruistabel 7: de invloed van de leeftijdscategorie op het moment van HSCT op de wortel-kroonratio**

			Wortel-kroonratio ten opzichte van 3,5 SD-interval	
			Niet afwijkend	Afwijkend
Leeftijd op het moment van de stamceltransplantatie	Jonger dan 3 jaar (N=13)	Aantal	4 (30,8%)	9 (69,2%)
	3 jaar tot en met 6 jaar (N=9)	Aantal	0	9 (100,0%)
	Ouder dan 6 jaar (N=16)	Aantal	5 (31,3%)	11 (68,8%)
Totaal		Aantal	9 (23,7%)	29 (76,3%)

### Algemeen

Als nulhypothese wordt gesteld dat de leeftijd op het moment van HSCT geen invloed heeft op de gebitsontwikkeling.

Een gebit wordt als afwijkend beschouwd wanneer minstens één van volgende events zich voordoet: agenesie, microdontie of afwijkende wortel-kroonratio.

De uitgevoerde Fisher's Exact test is niet-significant ( $p = 0,11$ ). De nulhypothese kan niet weerlegd worden. Voor deze studiepopulatie is het duidelijk dat de oudste leeftijdscategorie minder afwijkingen vertoont ten opzichte van de jongere leeftijdscategorieën. Dit verschil is echter niet statistisch significant. (Kruistabel 8)

De onderstaande figuren tonen klinische voorbeelden van de invloed van de leeftijd op moment van HSCT voor de drie leeftijdscategorieën. (Figuur 7) (Figuur 8) (Figuur 9)

**Kruistabel 8: de invloed van de leeftijdscategorie op het moment van HSCT op de gebitsontwikkeling**

			Gebitsontwikkeling	
			Niet afwijkend	Afwijkend
Leeftijd op het moment van de stamceltransplantatie	Jonger dan 3 jaar (N=13)	Aantal	1 (7,7%)	12 (92,3%)
	3 jaar tot en met 6 jaar (N=9)	Aantal	0	9 (100,0%)
	Ouder dan 6 jaar (N=17)	Aantal	5 (29,4%)	12 (70,6%)
Totaal		Aantal	6 (15,4%)	33 (84,6%)



*Figuur 7. Klinisch voorbeeld patiënt 20. Dit is een patiënt die behoort tot de leeftijdscategorie < 3 jaar. De HSCT is op +/- 2 jaar uitgevoerd. Een aantasting van de wortel-kroonratio bij de eerste molaren is zichtbaar. Ook de wortelmorfologie van de centrale en laterale snijtanden is smaller dan normaal. Agenesie van de eerste en tweede premolaren kan vastgesteld worden, met uitzondering van element 24. Dit element is niet agenetisch maar microdontisch..*



*Figuur 8. Klinisch voorbeeld patiënt 16. Dit is een patiënt die behoort tot de leeftijdscategorie 3 - 6 jaar. De HSCT is op +/- 4 jaar uitgevoerd. Een afwijkende wortel-kroonratio van de centrale en laterale snijtanden alsook van de eerste molaren is zichtbaar. Ook een aantasting van de kronen van de tweede premolaren (microdontisch) en agenesie van de tweede molaren kan vastgesteld worden.*





Figuur 9. Klinisch voorbeeld patiënt 10. Dit is een patiënt die behoort tot de leeftijdscategorie > 6 jaar. De HSCT is op +/- 10 jaar uitgevoerd. Een aantasting van de wortel-kroonratio van de eerste en tweede premolaren en tweede definitieve molaren is te zien, vooral in de onderkaak.

#### 4.4. De invloed van het conditioneringsregime versus de invloed van de leeftijdscategorie

De leeftjidsverdeling binnen de verschillende conditioneringsregimes is sterk significant verschillend ( $p = 0,002$ ) waardoor hier rekening mee gehouden moet worden. Uit onderstaande kruistabel kan afgeleid worden dat jongere kinderen (< 3 jaar) vooral met busulfan behandeld worden, waar oudere kinderen (> 3 jaar) vooral met TBI behandeld worden. (Kruistabel 9)

**Kruistabel 9: verdeling leeftijd op moment van HSCT binnen de conditioneringsgroepen en vice versa**

		Leeftijd op moment van HSCT			Totaal
		< 3 jaar	3 tot 6 jaar	> 6 jaar	
Conditioneringsregime	Total body irradiation	0	4	8	12
	Busulfan	13	4	4	21
	Andere chemotherapeutica	3	1	5	9
Totaal		16	9	17	42

Vertrekkend van de verschillende conditioneringsregimes wordt gekeken naar de invloed van de leeftijd per conditioneringsregime. Enkel voor de conditionering met busulfan wordt een sterk significant verschil gevonden in invloed op agenesie gevonden tussen de leeftijdsgroepen ( $p = 0,003$ ). Hierbij wordt duidelijk meer agenesie gezien bij patiënten  $< 3$  jaar op moment van HSCT (90,9%) in vergelijking met 3 - 6 jaar (50%) en  $> 6$  jaar (0%). Tevens wordt ook in de andere conditioneringsgroepen een lichte trend gezien naar een hoger percentage agenesie naarmate de leeftijd lager is op moment van HSCT. Deze trend is enkel statistisch significant voor de conditionering met busulfan. Dit wordt mogelijks veroorzaakt door de beperkte steekproefgrootte. Ook voor microdentie wordt gekeken naar de invloed van de leeftijd binnen elk conditioneringsregime. Voor de conditionering met TBI wordt een significant verschil gevonden van de verschillende leeftijdsgroepen ( $p = 0,018$ ). Er wordt meer microdentie gezien bij de leeftijdsgroep 3 - 6 jaar (75%) in vergelijking met de leeftijdsgroep  $> 6$  jaar (0%). Tevens wordt hier bij elk conditioneringsregime ook een lichte trend gezien naar meer microdentie wanneer de leeftijd op moment van HSCT lager is. Deze trend is enkel significant bij het TBI-conditioneringsregime, opnieuw mogelijks veroorzaakt door de beperkte steekproefgrootte.

Vertrekkend van de verschillende leeftijdsgroepen werd vervolgens gekeken naar de invloed van het conditioneringsregime per leeftijdsgroep. Voor agenesie wordt er echter geen significant verschil gevonden voor een bepaald conditioneringsregime binnen een specifieke leeftijdsgroep. De invloed van het conditioneringsregime bij elke leeftijdsgroep is tevens niet eenduidig, er wordt geen enkele trend gezien. Ook voor microdentie werd gekeken naar de invloed van het conditioneringsregime binnen elke leeftijdscategorie. Enkel voor de oudste leeftijdsgroep wordt een significant verschil gevonden tussen de leeftijdscategorieën gevonden ( $p = 0,044$ ). Hier wordt enkel microdentie gevonden bij 50% van de patiënten die behandeld werden met busulfan. Er kan geen trend gevonden worden naar meer/minder microdentie bij een bepaald conditioneringsregime binnen elke leeftijdsgroep.

Gebaseerd op deze resultaten werd een logistische regressie uitgevoerd om de invloed van beide factoren onafhankelijk te vergelijken. Hierbij dient opnieuw rekening gehouden te worden met de beperkte steekproefgrootte. Gecorrigeerd voor conditioneringstype heeft de leeftijd een significante associatie met agenesie ( $p = 0,009$ ) en microdentie ( $p = 0,02$ ). Echter, gecorrigeerd voor de leeftijd is het conditioneringstype niet langer significant voor agenesie of microdentie.

#### **4.5. De invloed van de behandeling in zijn totaliteit op de gebitsontwikkeling in vergelijking met een normale groep**

##### *Agenesie*

Als nulhypothese wordt gesteld dat er geen verschil is in de prevalentie van agenesie tussen de studiepopulatie en een gezonde populatie.

Als referentiewaarde van de prevalentie van agenesie voor een normale populatie wordt 6,4% genomen, op basis van de meta-analyse van Khalaf et al. [23]

De geschatte prevalentie van agenesie (= de proportie patiënten die agenesie vertoont) voor één of meerdere elementen is 20/39 of 51,3%. Het bijhorende 95% confidentie-interval is [36,2%; 66,1%]. De prevalentie bij een standaard populatie (6,4%) zit niet vervat in dit interval, waardoor besloten kan worden dat de prevalentie in de studiepopulatie significant verschilt van de standaardpopulatie. Patiënten die een HSCT ondergingen, vertonen dus significant meer agenesie dan gezonde personen.

De tweede premolaar onder is in deze studiepopulatie het meest agenetisch (29,5%) gevolgd door de tweede premolaar boven (27%). De eerste premolaar onder en de eerste premolaar boven vertonen respectievelijk in 10,3% en in 7,7% van de gevallen agenesie.

De eerste molaar van zowel boven- als onderkaak en de hoektand onder vertonen geen agenesie. De hoektand boven vertoont ook weinig agenesie (2,5%).

##### *Microdontie*

Als nulhypothese wordt gesteld dat er geen verschil is in de prevalentie van microdontie tussen de studiepopulatie en een gezonde populatie.

De geschatte prevalentie van microdontie (= de proportie patiënten die microdontie vertoont) voor één of meerdere elementen is 18/39 of 46,2%. Het bijhorende 95% confidentie-interval is [31,6%; 61,4%]. De vermelde prevalenties bij een standaardpopulatie uit de inleiding (0,8% tot 2,58%) zitten niet vervat in dit interval. Hierdoor wordt besloten dat de prevalentie van microdontie significant verschilt van de prevalentie bij een standaardpopulatie. Patiënten die een HSCT ondergingen, vertonen significant meer microdontie dan gezonde personen.

De tand die het meest microdont is in deze studiepopulatie is de eerste premolaar onder (14,3%), gevolgd door de tweede molaar boven (13,4%).

De eerste molaar onder vertoont amper 2,6% microdontie. Er wordt geen microdontie gezien bij de eerste molaar boven.

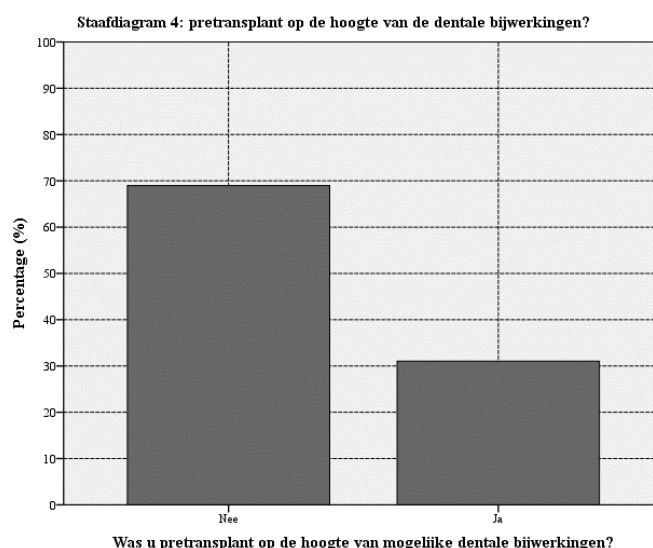
#### *Wortel-kroonratio*

29/39 (76,3%) van de patiënten heeft een wortel-kroonratio die minimum 3,5 standaarddeviaties afwijkt van het normale gemiddelde zoals gerapporteerd door Hölttä, hetgeen in deze masterproef wordt beschouwd als een sterk afwijkende wortel-kroonratio. [5] Het 95% confidentie-interval is [60,8%; 87%].

#### **4.6. Bevraging van de ouders en/of patiënten omtrent de dentale neveneffecten post-transplant**

*Zijn de ouders geïnformeerd over de mogelijke dentale neveneffecten op lange termijn?*

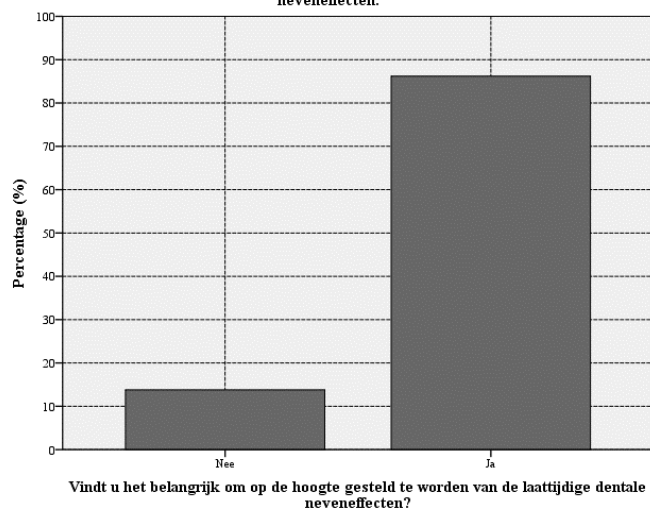
Van de ondervraagden geeft 69% te kennen dat hierover geen duidelijke inlichtingen werden gegeven. (Staafdiagram 4)



*Wordt het belangrijk geacht op de hoogte gesteld te worden van de mogelijke dentale neveneffecten?*

De overgrote meerderheid (86%) antwoordt hierop positief. (Staafdiagram 5)

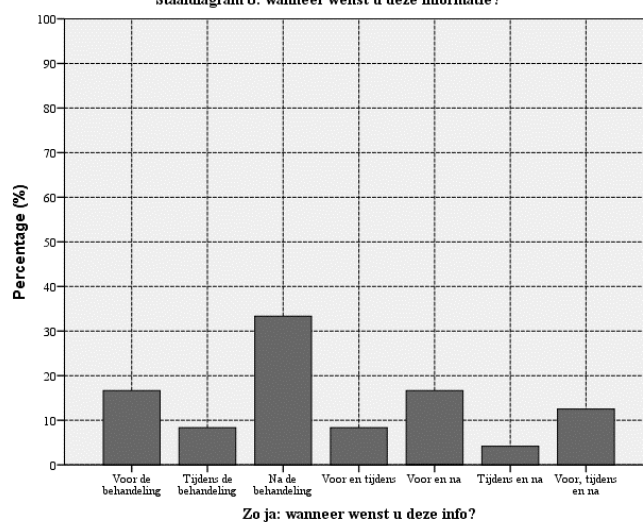
Staafdiagram 5: belang van het ontvangen van informatie betreffende de laattijdige dentale neveneffecten.



*Wanneer wordt deze informatie het best gegeven: voor, tijdens en/of na de behandeling?*

De respons op deze vraag is uiteenlopend. Eén op drie van de ouders geeft er toch de voorkeur aan om deze informatie uitsluitend te ontvangen na de behandeling. Tevens heeft één ouder zich onthouden om te antwoorden op deze vraag. (Staafdiagram 6)

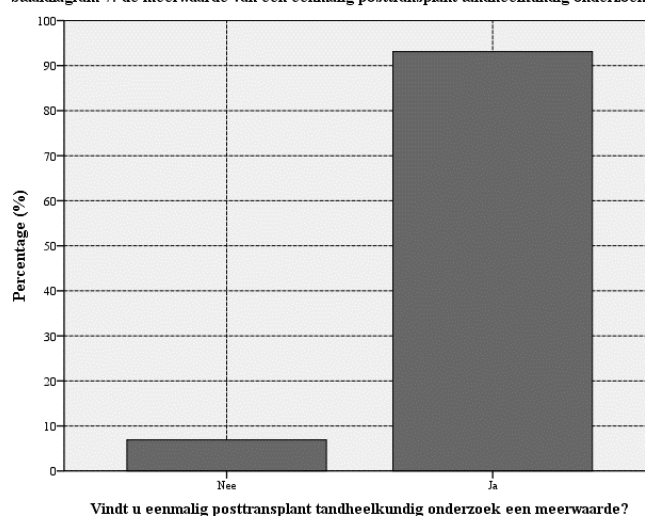
Staafdiagram 6: wanneer wenst u deze informatie?



*Is er interesse naar een eenmalig opvolgconsult op de poli tandheelkunde van het UZ Gent?*

Er is een hoge interesse naar een eenmalig tandheelkundig opvolgconsult. Van de ondervraagden geeft 93% te kennen dit een meerwaarde te vinden. (Staafdiagram 7)

Staafdiagram 7: de meerwaarde van een eenmalig posttransplant tandheelkundig onderzoek

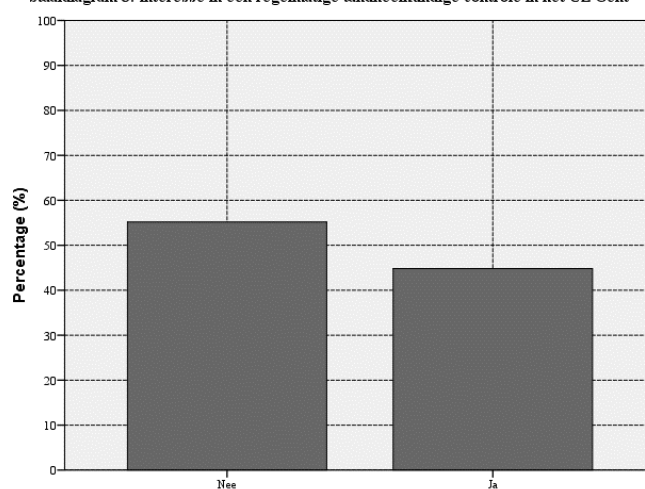


Vindt u eenmalig posttransplant tandheelkundig onderzoek een meerwaarde?

*Is er interesse naar een jaarlijks opvolgconsult op de poli tandheelkunde van het UZ Gent?*

Hierover zijn de meningen vrij gelijk verdeeld. Er is een lichte voorkeur tot een negatief antwoord op deze vraag (55%). (Staafdiagram 8)

Staafdiagram 8: interesse in een regelmatige tandheelkundige controle in het UZ Gent



Heeft u interesse in een regelmatige tandheelkundige controle in UZGent?

## **5. Discussie**

Om de invloed van het conditioneringsregime op de gebitsontwikkeling na te gaan, werd de studiepopulatie in 3 groepen onderverdeeld: conditionering op basis van TBI, op basis van busulfan en op basis van andere chemotherapeutica. Deze studie is hierdoor een pioniersonderzoek. Er werd, op moment van schrijven, in de literatuur geen enkele andere studie gevonden die deze 3 conditioneringsregimes met elkaar vergelijkt in relatie tot de tandontwikkeling. De enige studies die busulfan enigszins als aparte entiteit vermelden, zijn deze van Dahllöf en Vesterbacka et al. [7, 42] Andere studies, waaronder Näsman et al., Hölltä en Gawade et al. vergelijken meestal een TBI-based met een non-TBI-based conditioneringsregime. [5, 9, 11] In deze studie wordt in vergelijking met de andere dus een bijkomend onderscheid gemaakt in het non-TBI-based conditioneringsregime: enerzijds busulfan en anderzijds andere chemotherapeutica. De reden voor deze opsplitsing is de onderzoeksvraag in welke mate het busulfan-based conditioneringsschema aanleiding geeft tot tandontwikkelingsproblemen en dit in vergelijking met andere non-TBI based schema's. Het wordt immers meer en meer duidelijk dat busulfan (mede-)verantwoordelijk is voor matige en/of ernstige late morbiditeit. Er worden bijgevolg meer uitgesproken neveneffecten bij de busulfan-groep verwacht. [7]

Om de invloed van de leeftijd op moment van behandeling na te gaan werden de patiënten onderverdeeld in 3 leeftijdscategorieën: < 3 jaar, 3 - 6 jaar en > 6 jaar. Hölltä, Van Der Pas-Van Voskuilen et al., Bagattoni et al. en Gawade et al. kozen voor een gelijkaardige verdeling namelijk < 3 jaar, 3 - 5 jaar en > 5 jaar. [5, 9, 35, 43] De onderverdeling in deze masterproef wijkt minimaal af van de voorgaande studies. Dit werd zo gekozen om een evenredige verhouding te bekomen van de patiënten in de subgroepen voor de relevantie van de statistische analyse.

De prevalentie van agenesie bij de huidige populatie daalt naarmate de leeftijd op moment van behandeling toeneemt. De prevalentie is voor de leeftijdsgroepen < 3 jaar, 3 – 6 jaar en > 6 jaar respectievelijk 92,3%, 44,4% en 23,5%. Deze dalende trend van het voorkomen van agenesie wordt ook genoteerd door Hölltä. [5] Er wordt in deze studie een sterk statistisch significant resultaat gevonden bij het vergelijken van de leeftijdscategorie < 3 jaar met 3 – 6 jaar of > 6

jaar. Deze resultaten tonen aan dat een kind dat behandeld werd onder de leeftijd van 3 jaar een duidelijk verhoogd risico loopt voor het optreden van agenesie. Ook Van Der Pas-Van Voskuilen et al. vinden hiervoor een significant resultaat bij het vergelijken van de leeftijdsgroepen. [43]

Agenesie wordt het meest gediagnosticeerd bij de subpopulatie die werd behandeld met busulfan (63,2%). In de TBI-groep van de huidige studie wordt een prevalentie van 41,7% agenesie gevonden, dit resultaat is echter niet significant verschillend. Ook Hölltä vindt geen statistisch significant resultaat tussen de TBI-groep en de non-TBI-groep, analoog aan de huidige studie. [5] De hypothese van Hölltä dat TBI conditionering niet zorgt voor meer agenesie in vergelijking met non-TBI conditionering wordt bevestigd in de huidige studie. [5] De studie van Dahllöf stelt echter dat busulfan wel significant meer agenesie veroorzaakt in vergelijking met TBI. [42] Oudere literatuur toonde daarentegen een hoger risico op agenesie in de TBI groep versus de non TBI groep. [11]

De zeer hoge prevalentiecijfers van microdontie in de jongere leeftijdsgroepen zijn in concordantie met de resultaten uit de studie van Hölltä. [5] Zij vindt tevens het hoogste aantal microdonte elementen in de jongste leeftijdsgroep waarbij deze prevalentie statistisch significant verschilt van de twee andere leeftijdsgroepen. De exacte percentages microdontie per leeftijdscategorie zijn, in haar studie, van jong naar oud respectievelijk 75%, 60% en 13%. [5] Deze zijn vergelijkbaar met de gevonden resultaten in deze masterproef. (Kruistabel 6)

Het optreden van microdontie is meer uitgesproken in de busulfan conditioneringsregimes. Ook Dahllöf noteert een hogere prevalentie van microdontie bij busulfan ten opzichte van (single dose) TBI. [42] Alsook de resultaten van Hölltä betreffende het vinden van meer microdontie in de non-TBI groep (50% in Hölltä) in vergelijking met de TBI groep (41% in Hölltä) worden hier bekrachtigd. [5] Vesterbacka et al. vermelden geen significant verschil tussen de busulfan- en de TBI-groep op tandoppervlaktereductie. [7] Gawade et al. vinden dan weer een hogere prevalentie van microdontie bij de TBI-groep. [9]



Afwijkingen van de wortel-kroonratio's worden in deze studie vooral gezien in de leeftijdscategorie 3 - 6 jaar, gevolgd door de jongste leeftijdsgroep, maar deze verschillen zijn niet significant. Näsman et al. rapporteren daarentegen wel een statistisch significant resultaat voor de invloed van de leeftijd op de afwijkende wortel-kroonratio's, met meer afwijkende ratio's in de jongste leeftijdsgroep. [11] De bevindingen uit de huidige studie komen gedeeltelijk overeen met de vooraf gestelde verwachtingen. Er wordt geredeneerd dat de leeftijd op moment van behandeling een invloed zou hebben op de ontwikkeling van de wortels, dit afhankelijk van het stadium van de wortelontwikkeling op het ogenblik van de behandeling. Specifiek wordt gedacht dat de meeste afwijkingen gevonden zouden worden in de middelste leeftijdscategorie omdat dan de wortels van alle definitieve elementen in ontwikkeling zijn. Vervolgens wordt geredeneerd dat de oudste leeftijdsgroep de meeste afwijkingen zou vertonen en finaal de jongste leeftijdsgroep. De reden voor het niet-statistisch significante resultaat in deze masterproef kan mogelijks verklaard worden door de beperkte sample grootte. Veel van de onderzochte patiënten waren op moment van onderzoek jonger dan 10 jaar waardoor een groot aantal elementen, die op die leeftijd nog in ontwikkeling zijn, uitgesloten werden omwille van de aanwezigheid van een open apex.

Het gebruikte conditioneringsregime had een gelijkaardig effect op de wortel-kroonratio. (Kruistabel 3) Hölltä en Gawade et al. noteren echter een hogere prevalentie van gestopte wortelontwikkeling bij de TBI-groep ten opzichte van de non-TBI-groep. [5, 9]

Bij de vergelijking van de leeftijdsgroepen voor het totale effect op het gebit (agenesie en/of microdontie en/of afwijkende wortel-kroonratio) wordt geen significant verschillend effect gevonden op de totale gebitsontwikkeling. Opvallend is dat alle patiënten uit de middelste leeftijdsgroep een afwijkend gebit hebben. (Kruistabel 8) Dit kan verklaard worden door het hoge percentage afwijkende wortel-kroonratio's in deze groep. (Kruistabel 7) Niet elke patiënt die elementen heeft met een afwijkende wortel-kroonratio, vertoont echter ook agenesie of microdontie. Voor deze populatie is het echter wel duidelijk dat er meer afwijkingen worden gevonden in de leeftijdscategorieën < 3 jaar en 3 - 6 jaar ten opzichte van de leeftijdscategorie > 6 jaar. Een jonge leeftijd is voor deze populatie een duidelijke risicofactor voor het optreden van dentale afwijkingen met een verhoogd risico wanneer de patiënt behandeld is voor de leeftijd van 6 jaar. Näsman et al. en Gawade et al. bevestigen de risicoleeftijd van 6 jaar voor

het optreden van ernstige afwijkingen in dentale ontwikkeling. [9, 11] Dit resultaat komt tevens overeen met de gestelde verwachtingen en kan verklaard worden door het verloop van de dentale ontwikkeling en zijn kwetsbaarheid in de vroege fases. Ook Baker et al., Vesterbacka et al., Frangoul et al. en Jesudas et al. zijn het met deze conclusie eens. [6, 7, 38, 44]

Ook bij de conditioneringsgroepen wordt er voor het totale effect op de gebitsontwikkeling een groter doch net niet statistisch significant resultaat gevonden voor het busulfan-based regime. (Kruistabel 4) Vermoedelijk is de kleine studiepopulatie en de daaruit gevormde (nog kleinere) subgroepen de verklaring voor het niet verkrijgen van een significant resultaat in deze studie. De huidige onderzoeksresultaten ondersteunen de bewering van Vesterbacka et al. die concluderen dat busulfan even schadelijk is als een enkelvoudige dosis TBI inzake de gebitsontwikkeling. [7] Näsman et al. en Gawade et al. concluderen, in tegenstelling tot de huidige resultaten, dat er meer afwijkingen gevonden worden bij patiënten die voorbehandeld werden met TBI in vergelijking met deze die niet voorbehandeld werden met TBI. [9, 11]

Finaal moet worden aangehaald dat TBI schadelijk is voor het groeiend organisme en derhalve voorbehouden blijft voor oudere kinderen (> 5 jaar) terwijl chemotherapie (en in het bijzonder busulfan) meer wordt toegepast bij jongere kinderen. Wanneer de leeftijdsverdeling binnen de 3 conditioneringsgroepen bekeken wordt, wordt een sterk significant verschil gezien. Van de patiënten die behandeld werden met busulfan behoren 13/21 (61,9%) tevens tot de leeftijdscategorie < 3 jaar. (Kruistabel 9) Om de invloed van zowel de leeftijd als het conditioneringsregime onafhankelijk van elkaar na te gaan, werden de eerder besproken extra analyses uitgevoerd. Op basis hiervan kan de hypothese gemaakt worden dat de leeftijd op moment van HSCT meer invloed heeft dan het gebruikte conditioneringsregime. Deze hypothese dient echter via verder onderzoek bevestigd te worden. De resultaten laten tevens zien dat in de leeftijdsgroep > 6 jaar er significant meer microdontie wordt gezien in de busulfan-based groep (50%) ten opzichte van de TBI-based groep (0%) ( $p = 0,044$ ).

Kinderen ouder dan 12 jaar op moment van behandeling werden geëxcludeerd in deze studie. Deze kinderen hebben immers weinig kans op dentale ontwikkelingsstoornissen. Dit omdat de dentale ontwikkeling op deze leeftijd ongeveer beëindigd is, mits exclusie van de derde definitieve molaar en het in rekening brengen van de variabiliteit in de dentale leeftijd. Een lage

prevalentie van ernstige dentale ontwikkelingsstoornissen op de leeftijd van 12 jaar werd reeds beschreven door Baker et al., Frangoul et al. en Jesudas et al. [6, 38, 44] Het inclusie criterium ‘ $\leq 12$  jaar op moment van behandeling’ werd ook toegepast in de studies van Näsman et al. en Vesterbacka et al. [7, 11]

Kinderen waarbij de behandeling  $< 1$  jaar geleden werd uitgevoerd, werden eveneens niet opgenomen in deze studie. Dit omdat de gebitsontwikkeling een traag proces is en er in de huidige studie wordt gekeken naar de laattijdige effecten op het definitieve gebit. Wanneer de gevolgen precies zichtbaar worden, staat niet beschreven in de literatuur. De inclusiecriteria hieromtrent zijn bijgevolg variabel. Hölltä paste hetzelfde inclusie criterium toe: namelijk ‘minimaal 1 jaar follow up’. [5] Van Der Pas-Van Voskuilen et al. en Gawade et al. daarentegen includeerden patiënten vanaf 2 jaar na HSCT. [9, 43] Näsman et al. en Vesterbacka et al. onderzochten de gevolgen van de antikankerbehandeling pas 3 jaar na de behandeling. [7, 11] Duggal includeerde daarentegen enkel patiënten die reeds 5 jaar in remissie waren. [45] De gemiddelde tijd tussen de transplantatie en het onderzoek voor deze studiegroep is 8,8 jaar. (Addendum 9)

In de studiegroep bedraagt de prevalentie van agenesis 51,3%. Dit resultaat verschilt significant van een normale groep gezonde personen (6,4%). [23] De tweede premolaar onder en de tweede premolaar boven zijn de elementen die, in deze studie, het vaakst agenetisch zijn. Deze vaststelling wordt ook bevestigd in de studie van Hölltä, doch met een lagere prevalentie (31%). [5]

Ook de prevalentie van microdontie is statistisch significant verschillend ten opzichte van een standaardpopulatie. Zowel Hölltä, Vesterbacka et al. en Näsman et al. maakten dezelfde conclusie. [5, 7, 11] De prevalentie van microdontie voor deze populatie is 46,2%, vergelijkbaar met Hölltä (44%). [5] De eerste premolaar onder is het meest microdont. Ook bij Hölltä wordt dit resultaat gevonden. [5] In de huidige studie staat de tweede molaar boven op de tweede plaats, bij Hölltä is dit de eerste premolaar boven. [5] Vesterbacka et al. vinden voor alle onderzochte elementen een significante reductie in grootte. In tegenstelling tot het huidige onderzoek keken zij echter maar naar 3 elementen: de linker centrale snijtand onder, de linker eerste en tweede molaar onder. [7]

In de huidige studie wijkt 76,3% van de wortel-kroonratio's minimum 3,5 SD af van de gemiddelde waarden zoals gerapporteerd door Hölttä. [5] Dit wordt gezien als een sterk afwijkende wortel-kroonratio.

Er kan duidelijk besloten worden dat een HSCT, uitgevoerd vóór de leeftijd van 12 jaar, een negatief effect heeft op de ontwikkeling van het definitieve gebit.

Kinderen die op jonge leeftijd (< 12 jaar) een HSCT ontvangen, lopen een verhoogd risico voor dentale ontwikkelingsstoornissen zoals agenesie, microdontie en een afwijkende wortel-kroonratio. Ook Hölttä maakte deze conclusie. [5] De laattijdige gevolgen van de behandeling zijn niet levensbedreigend, maar kunnen een grote impact hebben op de kwaliteit van leven van de patiënt. De dentale effecten kunnen immers psychologische, esthetische en praktische problemen veroorzaken. Onder praktische problemen valt bijvoorbeeld de beperking van de toekomstige occlusie en bijgevolg het kauwcomfort. Ook compromitteren verkorte wortels de parodontale gezondheid op lange termijn. De opgesomde late effecten zijn niet te vermijden door preventieve behandelingen en zijn bovendien onomkeerbaar.

In dit onderzoek waren 69% van de ondervraagden niet geïnformeerd over de mogelijke dentale neveneffecten op lange termijn. Nochtans had 86% wel de wens deze informatie te ontvangen. De meningen over wanneer men deze informatie wenst te ontvangen, zijn verdeeld. Bijna alle ondervraagden (93%) waren geïnteresseerd in een eenmalig dentaal opvolgconsult. Een jaarlijks opvolgconsult werd interessant gevonden door de helft van de ondervraagden.

Wanneer deze feiten worden afgewogen, is het belangrijk dat er juiste en volledige richtlijnen worden opgesteld voor het voorlichten van de patiënten en hun ouders. Ook moet er een bijzondere aandacht worden besteed aan de navolging van de tandheelkundige ontwikkeling na een succesvolle behandeling met een HSCT. Specifiek wordt een gerichte screening aangeraden om zo een vroegtijdige diagnose en een vroegtijdige interventie te kunnen bieden. Optimaal gebeurt deze monitoring door een kinderarts, in samenwerking met de oncoloog. Indien de patiënt dit wenst, wordt een regelmatig consult door een tandarts met ervaring in de HSCT-gerelateerde laattijdige dentale effecten ook aangeraden. Deze bevindingen werden reeds beschreven door Uderzo et al., Näsman et al., Duggal, Baker et al., Vesterbacka et al., Frangoul et al., Gawade et al. [6, 7, 9, 11, 38, 45, 46]

In het kader van toekomstig onderzoek wensen de auteurs in de komende paragrafen de beperkingen van huidige studie te bespreken.

Vele auteurs vergelijken de studiepopulatie met een eigen controlegroep. Deze studie vergelijkt de resultaten met standaardwaarden uit de literatuur. Dit maakt de studie op dit vlak minder sterk. Deze keuze kan echter beargumenteerd worden. De vraag kan gesteld worden of een controlegroep verkregen uit de patiëntenpopulatie van het Universitair Ziekenhuis Gent representatief is voor de algemene populatie. Een OPG wordt immers niet standaard genomen op een jonge leeftijd. Een tweede drijfveer voor het achterwege laten van een controlepopulatie is het beperkte tijdsbestek waarin deze masterproef uitgevoerd dient te worden. Vervolgens dient de opmerking gemaakt te worden dat de verkregen resultaten worden vergeleken met resultaten van een Finse populatie. Ondanks dat, volgens de auteurs, de normale gemiddelde wortel-kroonratio's van een Finse populatie niet sterk zullen verschillen van een Belgische populatie, worden in de toekomst beter resultaten uit dezelfde demografische regio gebruikt. Door de afwezigheid van een controlepopulatie waren de onderzoekers niet geblindeerd tijdens de metingen. De onderzoekers wisten immers dat iedere patiënt die ze onderzochten een HSCT had ondergaan waardoor een mogelijke bias kan ontstaan zijn.

In deze studie werden patiënten onderverdeeld in 3 leeftijdscategorieën (< 3 jaar, 3 - 6 jaar en > 6 jaar). Zoals eerder vermeld, gebruiken andere studies meestal de volgende drie leeftijdscategorieën: < 3 jaar, 3 - 5 jaar en > 5 jaar. Deze patiëntenpopulatie werd echter zonder beperking op aantal per leeftijdscategorie geselecteerd, waardoor een onevenredige verdeling een logisch neveneffect is. Voor een vergelijking met andere studies was beter dezelfde indeling als andere auteurs gebruikt.

Op moment van tandheelkundig onderzoek waren een aantal patiënten te jong voor het bepalen van agenesie van specifieke elementen. Ook de wortel-kroonratio's van veel elementen konden niet berekend worden omwille van de eerder vermelde exclusiecriteria namelijk de aanwezigheid van een open apex. Daarom wordt er aangeraden dat studies in de toekomst een

bijkomend inclusiecriteria ‘patiënt is  $\geq 12$  jaar bij aanvang tandheelkundig onderzoek’ hanteren.

Microdontie werd subjectief visueel bepaald. Indien kroonlengtes gemeten zouden zijn, was er misschien een andere prevalentie gevonden. Microdontie zou in toekomstige studies beter objectief bepaald worden en mogelijks ook opgedeeld kunnen worden in verschillende graden.

Een OPG geeft een zekere beeldvervorming omdat de vergrotingsfactor verschilt volgens de gefotografeerde regio. Bovendien verschilt deze vergrotingsfactor ook tussen individuen. Aangezien dit at random verdeeld is en dus bij iedere OPG ongeveer gelijk is, kan ervan uitgegaan worden dat dit geen invloed heeft op de uiteindelijke metingen. Bovendien worden er in de studie ratio’s gebruikt. Ook dit zou het effect van de radiografische vergroting moeten elimineren.

Gawade et al. vermelden als mogelijke bias dat patiënten die reeds zelf een afwijking van het gebit hebben ontdekt eerder geneigd zouden zijn om deel te nemen aan de studie dan patiënten bij wie nog geen afwijking werd ontdekt. [9] Deze bias kan niet met volledige zekerheid weerlegd worden. Er zijn echter wel een aantal argumenten om er van uit te gaan dat dit in deze studie minimaal meespeelt. Er werd gekeken naar afwijkingen in het definitief gebit terwijl vele definitieve elementen bij patiënten nog niet waren doorgebroken. Bijgevolg waren de patiënten en/of de ouders niet op de hoogte van deze afwijkingen, tenzij dit door een andere tandarts was medegedeeld. Bovendien werden naast agenesie, wat voor de patiënt zelf een duidelijke afwijking is, in deze studie ook microdontie en wortel-kroonratio onderzocht. Daar een afwijkende wortel-kroonratio meestal wordt bepaald door een kortere wortel en deze zich niet klinisch manifesteert, blijven die afwijkingen vaak onopgemerkt voor de patiënt en/of ouders.

## **6. Besluit**

Patiënten die in het verleden een HSCT ondergingen, vertonen significant meer agenesie, microdontie en sterk afwijkende wortel-kroonratio's dan personen uit een standaardpopulatie. Het risico voor dentale laattijdige neveneffecten hangt af van de leeftijd op moment van stamceltransplantatie en het gebruikte conditioneringsregime. De leeftijd op moment van HSCT is een sterke risicofactor, een groot aantal afwijkingen wordt gezien wanneer de patiënt behandeld wordt vóór de leeftijd van 6 jaar.

Gezien de grote invloed van dentale afwijkingen op zowel psychisch, esthetisch en fysisch vlak, dient dit reële probleem aangekaart te worden. Aangezien 80% van de ouders en/of patiënten het belangrijk vindt om hiervan op de hoogte te zijn, moeten ouders ingelicht worden. Op basis van deze studie kan voorlichting omtrent de (kans op) mogelijke dentale bijwerkingen gegeven worden aan de ouders, indien deze dit wensen. Post-transplant willen wij pleiten voor de introductie van een eenmalig opvolgconsult op de dienst kindertandheelkunde van het UZ Gent met de optie tot verdere behandeling van eventuele afwijkingen.

## **7. Referentielijst**

1. Zarina R S, Nik-Hussein N N. Dental abnormalities of a long-term survivor of a childhood hematological malignancy: literature review and report of a case. *J Clin Pediatr Dent.* 2005; 29(2):167-174.
2. Belgian Cancer Registry. Cancer incidence in Belgium. Special issue: cancer in children and adolescents [Internet]. 2010. Opgehaald via <http://www.kankerregister.org/media/docs/publications/CancerIncBel2010-ChildrenAdolescents.pdf> op 12 juni 2016.
3. Bordon Cueto de Braem V. Insights in viral infections and immune reconstitution after paediatric haematopoietic stem cell transplantation. Faculty of Medicine and Health Sciences: Ghent University; 2013.
4. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ) 2015.
5. Hölltä P. Developmental aberrations of permanent teeth after high-dose anticancer therapy in childhood. Helsinki, Finland: University of Helsinki; 2005.
6. Baker K S, Bresters D, Sande J E. The Burden of Cure: Long-term Side Effects Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Children. *Pediatric Clinics of North America.* 2010;57(1):323-+.
7. Vesterbacka M, Ringden O, Remberger M, Huggare J, Dahllof G. Disturbances in dental development and craniofacial growth in children treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Orthod Craniofac Res.* 2012;15(1):21-29.
8. Landier W, Armenian S, Bhatia S. Late effects of childhood cancer and its treatment. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(1):275-300.
9. Gawade P L, Hudson M M, Kaste S C, Neglia J P, Constine L S, Robison L L, et al. A systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(3):407-416.
10. Jean Mulcahy Levy, Tiffany T, Roger G, Greta W, Ralph Q, Amy K, Arthur K. Liu. Late Effects of Total Body Irradiation and Hematopoietic Stem Cell Transplant in Children Under Three Years of Age. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(4):700-704.
11. Nasman M, Forsberg C M, Dahllof G. Long-term dental development in children after treatment for malignant disease. *Eur J Orthod.* 1997;19(2):151-159.
12. Marec-Berard P, Azzi D, Chaux-Bodard A G, Lagrange H, Gourmet R, Bergeron C. Long-term effects of chemotherapy on dental status in children treated for nephroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol.* 2005;22(7):581-588.
13. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment (PDQ) 2016.
14. Gent UZ. Behandelingen in het UZ Gent. Geraadpleegd op 2 juni 2016 via <http://www.uzgent.be/nl/zorgaanbod/mdspecialismen/kindergeneeskunde/PHO/Paginas/Behandelingen.aspx>: UZ Gent; 25-5-2016.
15. Koch G, Poulsen S. *Pediatric Dentistry: A Clinical Approach* 2013.
16. Kumar G. *Orban's Oral Histology & Embryology* 2014.
17. Bailleul-Forestier I, Berdal A, Vinckier F, de Ravel T, Fryns JP, Verloes A. The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. Part 2: syndromes with significant dental involvement. *Eur J Med Genet.* 2008;51(5):383-408.



18. Thesleff I. Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis. 2003;116(9):1647-1648.
19. Bailleul-Forestier I, Molla M, Verloes A, Berdal A. The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. Part 1: clinical and molecular aspects of non-syndromic dental disorders. *Eur J Med Genet.* 2008;51(4):273-291.
20. Chhabra N, Goswami M, Chhabra A. Genetic basis of dental agenesis--molecular genetics patterning clinical dentistry. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19(2):e112-119.
21. Brook A H. Multilevel complex interactions between genetic, epigenetic and environmental factors in the aetiology of anomalies of dental development. *Arch Oral Biol.* 2009;54.
22. Gupta S K, Saxena P, Jain S, Jain D. Prevalence and distribution of selected developmental dental anomalies in an Indian population. *J Oral Sci.* 2011;53(2):231-238.
23. Khalaf K, Miskelly J, Voge E, Macfarlane TV. Prevalence of hypodontia and associated factors: a systematic review and meta-analysis. *J Orthod.* 2014;41(4):299-316.
24. Yun H J, Jeong J S, Pang N S, Kwon I K, Jung B Y. Radiographic assessment of clinical root-crown ratios of permanent teeth in a healthy Korean population. *J Adv Prosthodont.* 2014;6(3):171-176.
25. Holta P, Nystrom M, Evalahti M, Alaluusua S. Root-crown ratios of permanent teeth in a healthy Finnish population assessed from panoramic radiographs. *Eur J Orthod.* 2004;26(5):591-597.
26. Arte S. PS Hypodontia. *Orphanet.* 2004.
27. Karadas M, Celikoglu M, Akdag M S. Evaluation of tooth number anomalies in a subpopulation of the North-East of Turkey. *Eur J Dent.* 2014;8(3):337-341.
28. Backman B, Wahlin YB. Variations in number and morphology of permanent teeth in 7-year-old Swedish children. *Int J Paediatr Dent.* 2001;11(1):11-17.
29. Altug-Atac A T, Erdem D. Prevalence and distribution of dental anomalies in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007;131(4):510-514.
30. Bargale S D, Kiran S D. Non-syndromic occurrence of true generalized microdontia with mandibular mesiodens - a rare case. *Head Face Med.* 2011;7:19.
31. Brook A H, Griffin R C, Townsend G, Levisianos Y, Russell J, Smith R N. Variability and patterning in permanent tooth size of four human ethnic groups. *Arch Oral Biol.* 2009;54 Suppl 1:S79-85.
32. Haghanifar S, Moudi E, Abbasi S, Bijani A, Poorsattar Bejeh Mir A, Ghasemi N. Root-crown ratio in permanent dentition using panoramic radiography in a selected Iranian population. *Journal of dentistry.* 2014;15(4):173-179.
33. Copelan E A. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2006;354(17):1813-1826.
34. Prof. Dr. F. Offner. *CURSUS HEMATOLOGIE.* Universiteit Gent. 2015.
35. Bagattoni S, D'Alessandro G, Prete A, Piana G, Pession A. Oral health and dental late adverse effects in children in remission from malignant disease. A pilot case-control study in Italian children. *Eur J Paediatr Dent.* 2014;15(1):45-50.
36. Minicucci E M, Lopes L F, Crocci A J. Dental abnormalities in children after chemotherapy treatment for acute lymphoid leukemia. *leukemia research.* 2003;27(1):45-50.
37. Effinger K E, Migliorati C A, Hudson M M, McMullen K P, Kaste S C, Ruble K, et al. Oral and dental late effects in survivors of childhood cancer: a Children's Oncology Group report. *Support Care Cancer.* 2014;22(7):2009-2019.

38. Frangoul H, Najjar J, Simmons J, Domm J. Long-term follow-up and management guidelines in pediatric patients after allogenic hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Hematol.* 2012;49(1):94-103.
39. Souza J F, Jeremias F, Costa-Silva C M, Santos-Pinto L, Zuanon A C, Cordeiro R C. Aetiology of molar-incisor hypomineralisation (MIH) in Brazilian children. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2013.
40. Hollta P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM, Peltola J, Hovi L. Agenesis and microdontia of permanent teeth as late adverse effects after stem cell transplantation in young children. *cancer.* 2005.
41. Hollta P, Hovi L, Saarinen-Pihkala UM, Peltola J, Alaluusua S. Disturbed root development of permanent teeth after pediatric stem cell transplantation. *cancer.* 2005;103(7):1484-1493.
42. Dahllof G. Oral and dental late effects after pediatric stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(1 Suppl 1):81-83.
43. van der Pas-van Voskuilen I G, Veerkamp J S, Raber-Durlacher J E, Bresters D, van Wijk A J, Barasch A, et al. Long-term adverse effects of hematopoietic stem cell transplantation on dental development in children. *Support Care Cancer.* 2009;17(9):1169-1175.
44. Jesudas R, Malesky A, Chu R, Fischer H, Kamat D. Reviewing the follow-up care of pediatric patients' status post-hematopoietic stem cell transplantation for the primary care pediatrician. *Clin Pediatr (Phila).* 2013;52(6):487-495.
45. Duggal M S. Root surface areas in long-term survivors of childhood cancer. *Oral Oncol.* 2003;39(2):178-183.
46. Uderzo C, Fraschini D, Balduzzi A, Galimberti S, Arrigo C, Biagi E, et al. Long-term effects of bone marrow transplantation on dental status in children with leukaemia. *Bone Marrow Transplantation.* 1997;20(10):865-869.

## **ADDENDA**

## Inhoudsopgave

Bijlage 1: Lijst met afkortingen.....	53
Bijlage 2: Goedkeuringsformulieren Ethisch Comité – Bimetra.....	54
Bijlage 3: Oproepbrief jongeren vanaf 12 jaar.....	57
Bijlage 4: Oproepbrief ouders.....	61
Bijlage 5: Informed consent patiënt.....	65
Bijlage 6: Informed consent ouders.....	66
Bijlage 7: Vragenlijst tandheelkundig consult.....	68
Bijlage 8: Vragenlijst interesse in tandheelkundige informatie/opvolgconsult.....	71
Bijlage 9: Patiëntenkarakteristieken.....	73

### Bijlage 1: Lijst met afkortingen

Afkorting	Betekenis
ALL	Acute lymfoblastische leukemie
AXIN2	Axis inhibition protein 2
BMPs	Bone morphogenetic proteins
BMT	Beenmergtransplantatie
CD34	Cluster of differentiation 34
CT	Computertomografie
DNA	Desoxyribo Nucleic Acid
EDA	Ectodysplasin A
EPD	Elektronisch patiëntendossier
FGF	Fibroblast growth factor
Hh	Hedgehog
HLA	Humaan leukocytenantigeen, het majeure
HSCT	Hematopoietische stamceltransplantatie
LDDDB	London Dysmorphology Database
MDS	Myelodysplastisch syndroom
MSX1	Msh homeobox 1
OMIM	Online Mendelian Inheridance in Man
OPG	Orthopantomogram
PAX9	Paired box gene 9
PHO	Pediatrische hemato-oncologie
POSSUM	Pictures of standardized Syndromes and Undiagnoses Malformations
SCID	Sever combined immune deficiency
SCT	Stamceltransplantatie
Shh	Sonic Hedgehog
TBI	Total body irradiation
TGF $\beta$	Transforming growth factor $\beta$
UZ Gent	Universitair ziekenhuis Gent

## Bijlage 2: Goedkeuringsformulieren Ethisch Comité – Bimetra



Afr: Commissie voor Medische Ethiek

COMMISSIE VOOR MEDISCHE ETHIEK

Administratieve pediatrie  
Prof. dr. Catharina DHOOGHE  
ALHIER

Voorzitter: Prof. Dr. D. Methys  
Secretaris: Prof. Dr. J. Declercq

CONTACT Secretariaat	TELEFOON +32 (0)9 332 55 13 +32 (0)9 332 59 25	FAX +32 (0)9 332 49 62	E-MAIL ethiech.comite@ugent.be
UW KENMERK	OMS KENMERK 2015/0865	DATUM 05-okt-15	KOPIE Zie 'CC'

**BETREFT** Advies voor monocentrische studie met als titel:  
Gehitsafwijkingen bij kinderen en jong volwassenen die een hersenlopaalacha stemceltransplantatie ondergingen op  
kinderleeftijd.  
Belgisch Registratienummer: B670201620398  
Fase (Phase): NVT/NA

- \* Adviesaanvraagformulier dd. 20/08/2015 (volledig ontvangen dd. 21/08/2015) versie 2
- \* Begeleidende brief dd. 18/08/2015
- \* (Patienten)informatie- en toestemmingformulier  
- jongeren vanaf 12 jaar  
- ouders
- \* Vragenlijsten
- \* Antwoord onderzoekers: Ontvangen via mail dd. 21/09/2015 in antwoord op opmerkingen EC dd. 16/09/2015

**Advies werd gevraagd door:** Prof. dr. C. DHOOGHE ; Hoofdonderzoeker

BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD.  
ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 22/08/2015. INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART  
VOOR 21/09/2015, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT TERUG INGEDIEND WORDEN.  
Vooraf het onderzoek te starten dient contact te worden genomen met Bimetra Clinics (09/332.05.00).

THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE.  
A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 22/08/2015. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 21/09/2015, THIS  
ADVICE WILL BE NO LONGER VALID AND THE PROJECT MUST BE RESUBMITTED.  
Before initiation the study, please contact Bimetra Clinics (09/332.05.00).

DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITÉ VAN 20/10/2015  
THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 20/10/2015

Muriel Fouquet  
Tel: 09/332 33 39  
Muriel.fouquet@uzgent.be

Universitair Ziekenhuis Gent  
De Pijpelaan 165, B-9000 Gent  
www.uzgent.be

*Afz. Commissie voor Medische Ethiek*

Administratieve pediatrie  
Prof. dr. Catherine DHOOGHE  
ALHIER

COMMISSIE VOOR MEDISCHE ETHIEK

Voorzitter: Prof. Dr. D. Multhys  
Secretaris: Prof. Dr. J. Decruyenaere

CONTACT	TELEFOON	FAX	E-MAIL
Secretariaat	+32 (0)9 332 55 13 +32 (0)9 332 59 26	+32 (0)9 332 49 62	ethisch.comite@uzgent.be
UW KENMERK	ONS KENMERK	DATUM	KOPIE
	2015/0698	05-okt-15	Zie "CC"

**BETREFT** Advies voor monocentrische studie met als titel:  
Gebitsafwijkingen bij kinderen en jong volwassenen die een hematopoëtische stamceltransplantatie ondergingen op kinderleeftijd  
- Scriptie Laure Ruyssink  
Belgisch Registratienummer: B670201828300  
Fase (Phase): NVTINA

- \* Adviesaanvraagformulier: dd. 20/08/2015 (volledig ontvangen dd. 21/09/2015) versie 2
- \* Begleitende brief dd. 18/03/2015
- \* (Patienten)informatie- en toestemmingsformulier
  - jongeren vanaf 12 jaar
  - ouders
- \* Vragenlijsten
- \* Adviesaanvraagformulier: dd. 20/08/2015 (document E)
- \* Antwoord onderzoekers: Ontvangen via mail dd. 21/09/2015 in antwoord op opmerkingen EC dd. 18/08/2015

**Advies werd gevraagd door:** Prof. dr. C. DHOOGHE ; Hoofdonderzoeker

**BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD.  
ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 22/09/2015. INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART  
VOOR 21/09/2016, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT TERUG INGEDIEND WORDEN.  
Vooraleer het onderzoek te starten dient contact te worden genomen met Biometra Clinics (09332 05 00).**

THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE.  
A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 22/09/2015. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 21/09/2016, THIS  
ADVICE WILL BE NO LONGER VALID AND THE PROJECT MUST BE RESUBMITTED.  
Before initiating the study, please contact Biometra Clinics (09332 05 00).

DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITÉ VAN 20/10/2015  
THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 20/10/2015

*Afz: Commissie voor Medische Ethiek*

Administratieve pediatrie  
Prof. dr. Catharina DHOOGHE  
ALHIER

COMMISSIE VOOR MEDISCHE  
ETHIEK

Voorzitter:  
Prof. Dr. D. Matthys  
Secretaris:  
Prof. Dr. J. Decruyenaere

CONTACT Secretariaat	TELEFOON +32 (0)9 332 56 13 +32 (0)9 332 59 25	FAX +32 (0)9 332 49 62	E-MAIL ethiech.comita@ugent.be
-------------------------	--	---------------------------	-----------------------------------

UW KENMERK	ONS KENMERK 2015/0867	DATUM 05-okt-15	KOPIE Zie "CC"
------------	--------------------------	--------------------	-------------------

**BETREFT**

Advies voor monocentrische studie met als titel:  
Gebelsafwijkingen bij kinderen en jong volwassenen die een hematopoïetische stamceltransplantatie ondergingen op kindere leeftijd  
- Scripita Kaat Toulouse

Belgisch Registratienummer: **B670201526400**

Fase (Phase): NVT/NA

- ^ Adviesaanvraagformulier dd. 20/08/2015  
(volledig ontvangen dd. 21/08/2015) versie 2
- \* Begeleidende brief dd. 18/08/2015
- ^ (Patienten)informatie- en toestemmingsformulier  
- jongeren vanaf 12 jaar  
- ouders
- ^ Vragenlijsten
- ^ Adviesaanvraagformulier dd. 21/08/2015  
(document E)

Advies werd gevraagd door:  
Prof. dr. C. DHOOGHE ; Hoofdanvraagsteller

**BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD.  
ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 22/09/2015.  
INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART VOOR 21/09/2016, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT  
TERUG INGEDIEND WORDEN.**

Vooraleer het onderzoek te starten dient contact te worden genomen met Bimatra Clinica (09/332 05 00).

**THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE.  
A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 22/09/2015.  
IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 21/09/2016, THIS ADVICE WILL BE NO LONGER VALID AND THE PROJECT  
MUST BE RESUBMITTED.**

Before initiating the study, please contact Bimatra Clinica (09/332 05 00).

**DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITÉ VAN  
20/10/2015  
THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 20/10/2015**

Universitair Ziekenhuis Gent  
De Pintelaan 185, B- 9000 Gent  
www.uzgent.be

Ann Haenebalcke  
09/332 22 85

./.



### **Bijlage 3: Oproepbrief jongeren vanaf 12 jaar**

#### **Gebitsafwijkingen bij kinderen en jong volwassenen die een hematopoietische stamceltransplantatie ondergingen op kinderleeftijd.**

##### Informatie voor jongeren vanaf 12 jaar

Dag (naam jongere),

In het verleden werd bij jou een ernstige ziekte vastgesteld waarvoor je op jonge leeftijd een stamceltransplantatie hebt ondergaan op de afdeling pediatrie hematologie/oncologie van het universitair ziekenhuis te Gent. Wij sturen je deze brief omdat wij een onderzoek verrichten naar het effect van een stamceltransplantatie op de ontwikkeling van het definitief gebit. Daarom willen wij je vriendelijk uitnodigen om deze brief te lezen .

#### **Wat houdt het onderzoek precies in?**

Via deze studie willen wij het effect van stamceltransplantatie op de ontwikkeling van het definitief gebit nagaan. Hiervoor zullen wij personen onderzoeken die als kind, vóór de leeftijd van 12 jaar een hematopoietische stamceltransplantatie ondergingen. De periode vóór de leeftijd van 12 jaar is immers belangrijk omdat het definitief gebit dan in volle ontwikkeling is . Tijdens hun ontwikkeling zijn de tanden gevoelig voor schadelijke invloeden zoals een chemo- en radiotherapie en eventueel ook een stamceltransplantatie. Onder ‘gestoorde ontwikkeling’ rekenen wij de afwezigheid van tanden, te kleine tanden of misvormde tanden, zowel ter hoogte van de tandkroon als de tandwortel.

#### **Waarom is dit onderzoek nodig?**

De mogelijke late schade/bijwerkingen van zo’n zware behandeling zoals een stamceltransplantatie wordt soms pas na jaren duidelijk, en weinig is reeds hierover geweten . Daarom willen wij hier verder onderzoek naar doen, vanuit onze eigen patiëntengroep van het Universitair Ziekenhuis Gent, en hopen wij aan het eind van deze studie meer te kunnen zeggen over de invloed van stamceltransplantatie op het definitief gebit.

#### **Wie gaat dit onderzoek doen ?**

De hoofdonderzoekers zijn professor dokter Catharina Dhooge, kinderarts hemato/oncoloog

en professor Rita Cauwels , kindertandarts, beiden werkzaam in het UZ Gent. De onderzoeker die jij zal ontmoeten voor deze studie is Laure Ruysinck , student geneeskunde, en Kaat Toulouse, student tandheelkunde.

### **Heeft iemand nagekeken of deze studie goed is om te doen ?**

Elke studie wordt voor ze mag uitgevoerd worden, voorgelegd aan een groep mensen (dokters, verpleegkundigen, maar ook mensen zonder medische opleiding). Deze mensen vormen samen het « Ethisch Comité ». Zij zien erop toe dat we geen gekke dingen gaan doen met jou. Voor deze studie was dit het comité van UZ Gent.

### **Moet ik deelnemen?**

Neen hoor, je bent niet verplicht om deel te nemen. Jij beslist zelf of je wilt deelnemen aan deze studie. Je kan ja of neen zeggen. Wat je ook beslist, er zal steeds goed voor je gezorgd worden. Indien je ja zegt, maar later van mening verandert is dit ook goed. Als je dit wil kan je dus altijd stoppen.

### **Wat zal er allemaal gebeuren als ik deelneem ?**

Je wordt uitgenodigd voor een tandheelkundig onderzoek dat doorgaat in gebouw P8 in het Universitair Ziekenhuis te Gent. Dit onderzoek zal ongeveer 1 uur in beslag nemen en bestaat uit het nemen van een overzichtsfoto (RX) van het gebit (orthopantomogram) gecombineerd met een mondonderzoek. Je kan op dat moment ook met vragen terecht en krijgt deskundige uitleg van een assistent kindertandheelkunde.

Dit onderzoek kan, indien mogelijk, op dezelfde dag gepland worden als het jaarlijks controlebezoek op de posttransplantpolikliniek. Dit onderzoek is volledig gratis.

Dit onderzoek kan eenmalig jouw zesmaandelijks mondonderzoek vervangen. Je tandarts wordt hiervan op de hoogte gebracht per brief. Bovendien krijgt je een print van de RX mee naar huis. Indien nodig kan er tevens voor een afwezigheidsattest, bestemd voor de school, gezorgd worden.

### **Wat zijn de voor- en de nadelen?**

Aan dit onderzoek zijn geen nadelen verbonden. Het mondonderzoek en de RX zijn volledig gratis

Indien je door dit onderzoek zowel rechtstreeks als onrechtstreeks schade en/of een letsel

## **Bijlage 4: Oproepbrief ouders**

### **GEBITSAFWIJKINGEN BIJ KINDEREN EN JONG VOLWASSENEN DIE EEN HEMATOPOIETISCHE STAMCELTRANSPLANTATIE ONDERGINGEN OP KINDERLEEF TIJD.**

#### Informatie voor de ouders

Geachte ouders,

Wij sturen u deze brief naar aanleiding van ons universitair thesisonderzoek naar de impact van stamceltransplantatie op het definitief gebit. We selecteerden een beperkte groep personen die in aanmerking komt om deel te nemen aan deze studie. Uw kind is daar één van en daarom willen wij u vriendelijk uitnodigen om deze brief verder door te nemen.

#### **Wat houdt het onderzoek precies in?**

Via deze studie willen wij de impact van stamceltransplantatie op de ontwikkeling van het definitief gebit nagaan. Wij richten ons hierbij tot personen die vóór de leeftijd van 12 jaar een hematopoietische stamceltransplantatie ondergingen. De periode vóór de leeftijd van 12 jaar werd als drempelwaarde gekozen omdat bijna alle definitieve gebitselementen dan in ontwikkeling zijn. Tijdens hun ontwikkeling zijn ze enorm gevoelig voor afwijkingen. Stamceltransplantatie, chemo- en radiotherapie kunnen hiervan de oorzaak zijn. Onder ‘gestoorde ontwikkeling’ rekenen wij de afwezigheid van tanden, te kleine tanden of misvormde tanden, zowel ter hoogte van de tandkroon als de tandwortel.

#### **Waarom is dit onderzoek nodig?**

Door een toename van de genezingskansen voor kinderen met een kwaadaardige ziekte en/of aangeboren ernstige aandoening waarbij een stamceltransplantatie als onderdeel van de behandeling werd toegediend, zien we dat er meer kinderen overleven en volwassen worden. De mogelijke late schade/bijwerkingen van de behandeling wordt soms pas na jaren duidelijk. Het onderzoek naar de impact van de behandeling op de tandontwikkeling is tot op heden vrij beperkt. Daarom willen wij hier verder onderzoek naar doen, vanuit onze eigen patiëntenpopulatie van het Universitair Ziekenhuis Gent, bouwend op de kennis die er reeds is. Op die manier hopen wij aan het eind van deze studie concrete besluiten te formuleren over

de impact van stamceltransplantatie (al dan niet in combinatie met andere behandelingsvormen) op het definitief gebit.

### **Wat betekent dit voor uw kind?**

Uw kind wordt uitgenodigd voor een tandheelkundig onderzoek dat doorgaat in gebouw P8 in het Universitair Ziekenhuis te Gent. Dit onderzoek zal ongeveer 1 uur in beslag nemen en bestaat uit het nemen van een overzichtsfoto (RX) van het gebit (orthopantomogram) gecombineerd met een mondonderzoek. U en/of uw kind kan op dat moment ook met vragen terecht en krijgt deskundige uitleg van een assistent kindertandheerkunde.

Dit onderzoek kan, indien mogelijk, op dezelfde dag gepland worden als het jaarlijks controlebezoek op de posttransplantpolikliniek. Dit onderzoek is volledig gratis voor u. Dit onderzoek kan eenmalig het zesmaandelijks mondonderzoek vervangen. De tandarts van uw kind wordt hiervan op de hoogte gebracht per brief. Bovendien krijgt uw kind een print van de RX mee naar huis. Indien nodig kan er tevens voor een afwezigheidsattest, bestemd voor de school, gezorgd worden.

### **Zijn er nadelen verbonden aan dit onderzoek?**

Aan dit onderzoek zijn geen nadelen verbonden. Het mondonderzoek en de RX zijn volledig gratis voor u. U wordt op de hoogte gebracht van de resultaten van het mondonderzoek en van de RX.

Op grond van de Belgische wetgeving is de opdrachtgever van deze studie verantwoordelijk voor de eventuele schade en/of letsel die een rechtstreeks of onrechtstreeks verband met de studie vertoont, dit zonder dat een fout moet worden aangetoond. Er werd hiervoor een verzekering afgesloten (wet van 7 mei 2004 inzake de experimenten op de menselijke persoon). Graag vermelden we hierbij dat, aangezien er geen ingrijpende onderzoeken gebeuren, de kans op schade en/of letsel echter heel klein is.

### **Wat met de privacy van u en uw kind?**

Deze studie werd goedgekeurd door het Ethisch Comité van het Universitair Ziekenhuis Gent. Alle informatie wordt vertrouwelijk verwerkt. Zowel tijdens als na de studie worden alle onderzoeksgegevens van uw kind beschermd.

In overeenstemming met de Belgische wet van 8 december 1992 en de Belgische wet van 22 augustus 2002, zal uw persoonlijke levenssfeer worden gerespecteerd en zal u toegang krijgen tot de verzamelde gegevens. Elk onjuist gegeven kan op uw verzoek verbeterd worden.

Vertegenwoordigers van de opdrachtgever, auditoren, de Commissie voor Medische Ethiek en de bevoegde overheden hebben rechtstreeks toegang tot de medische dossiers van uw kind om de procedures van de studie en/of de gegevens te controleren, zonder de vertrouwelijkheid te schenden. Dit kan enkel binnen de grenzen die door de betreffende wetten zijn toegestaan. Wanneer u het toestemmingsformulier tekent, na het doornemen van voorafgaande uitleg, stemt u hiermee in.

Als u akkoord gaat om aan deze studie deel te nemen, zullen de persoonlijke en klinische gegevens van uw kind tijdens deze studie worden verzameld en gecodeerd. Op die manier kunnen enkel de artsen en onderzoekers die verbonden zijn aan de studie de verkregen resultaten koppelen aan de identiteit van uw kind.

Indien de resultaten van deze studie gepubliceerd worden dan zal de identiteit van uw kind steeds geheim blijven. Verslagen waarbij dit niet het geval is zullen nooit openbaar toegankelijk zijn.

### **Wat indien u liever niet deelneemt aan dit onderzoek?**

Deelname aan dit onderzoek is vrijwillig en het is uw recht om te allen tijde deelname te weigeren. Bovendien kan u op ieder moment tijdens het onderzoek uw deelname stopzetten zonder hiervoor een verklaring te moeten geven. Indien u kiest om niet deel te nemen aan dit onderzoek dan heeft dit geen enkele invloed op de verdere behandeling door ons team en zullen u en uw kind steeds alle zorg en aandacht krijgen waarop jullie recht hebben.

### **Wat indien u wél wenst deel te nemen aan dit onderzoek?**

Indien u nadat u deze brief heeft doorgenomen beslist om deel te nemen aan de studie willen wij u vriendelijk vragen om ons te contacteren op onderstaand telefoonnummer of e-mailadres. Zo komt u terecht bij mevrouw Sophie Van Lancker, de referentieverpleegkundige van de posttransplantpolikliniek. Zij zal voor uw kind een afspraak maken op de

## **Bijlage 5: Informed consent patiënt**

### **Gebitsafwijkingen bij kinderen en jong volwassenen die een hematopoietische stamceltransplantatie ondergingen op kinderleeftijd.**

#### Toestemming van de patiënt (informed consent)

Naam patiënt:

Ik ben gevraagd mijn toestemming te geven om deel te nemen aan deze studie.

Ik heb de informatie gelezen en begrepen. De dokter heeft geantwoord op mijn vragen. Ik heb voldoende tijd gehad om hierover na te denken. Ik weet dat ik volledig vrij ben om al dan niet mee te doen met het onderzoek en dat ik mijn toestemming op ieder moment kan intrekken zonder dat ik daarvoor een reden hoef te geven.

Ik geef wel/geen\* toestemming voor het onderzoek naar gebitsafwijkingen na stamceltransplantatie zoals die mij zijn uitgelegd.

Ik geef wel/geen\* toestemming voor het verzamelen van de gegevens over het verloop van de behandeling, zoals in deze informatie beschreven is. De gegevens worden onder code opgeslagen en onder gecodeerde vorm (zonder naamvermelding) doorgegeven.

Ik geef wel/geen\* toestemming om de huisarts / tandarts op de hoogte te brengen van mijn deelname aan dit onderzoek.

Naam patiënt:

Handtekening: Datum: \_\_ / \_\_ / \_\_

Naam arts:

Handtekening: Datum: \_\_ / \_\_ / \_\_

\* Doorhalen wat niet van toepassing is.

***Handtekeningen volgens cascade van minderjarige:***

***1) ouders, 2) voogd, 3) verwant of wettelijke vertegenwoordiger.***

## **Bijlage 6: Informed consent ouders**

### **GEBITSAFWIJKINGEN BIJ KINDEREN EN JONG VOLWASSENEN DIE EEN HEMATOPOIETISCHE STAMCELTRANSPLANTATIE ONDERGINGEN OP KINDERLEEF TIJD.**

#### Toestemming van de ouders (informed consent)

Patiëntnummer:

Naam patiënt:

- Ik heb bijgevoegde oproepbrief voor de ouders grondig gelezen en begrijp het doel van de studie.
- Ik heb de mogelijkheid gehad om bijkomende vragen te stellen in verband met de studie.
- Ik weet dat de deelname van mijn kind aan de studie vrijwillig is en dat ik op ieder moment deze deelname kan stopzetten zonder hiervoor een reden op te geven en zonder hierdoor de (toekomstige) relatie met de behandelende artsen en het ziekenhuis te verstoren.
- Door het ondertekenen van dit formulier geef ik mijn toestemming om een mondonderzoek en een RX te laten uitvoeren bij mijn kind op de tandheelkundige afdeling van het Universitair Ziekenhuis Gent.
- Ik weet dat de gegevens van mijn kind vertrouwelijk worden verwerkt en enkel voor deze studie zullen worden gebruikt door onderzoekers die meewerken aan deze studie.
- Ik weet dat de identiteit van mijn kind nooit zal worden vrijgegeven bij een eventuele publicatie.
- Ik ben ervan op de hoogte dat deze studie door het Ethisch Comité van het UZ Gent werd goedgekeurd.
- Ik weet dat ik op elk moment toegang heb tot de gegevens van mijn kind en het recht heb eventuele fouten te laten aanpassen.
- Ik begrijp dat auditors, vertegenwoordigers van de opdrachtgever, het Ethisch Comité of bevoegde overheden, de gegevens mogelijk willen inspecteren om de verzamelde informatie te controleren. Door dit document te ondertekenen geef ik toestemming om de verzamelde informatie te controleren. Door dit document te ondertekenen, geef ik toestemming voor deze controle. Bovendien ben ik op de hoogte dat bepaalde gegevens doorgegeven worden aan de opdrachtgever. Ik geef hiervoor mijn toestemming, zelfs indien dit betekent dat de gegevens doorgegeven worden aan een land buiten de Europese Unie. De gegevens van mijn kind zullen wel altijd gecodeerd doorgegeven worden, waarbij de naam en het adres van mijn kind geheim blijven.

Naam van beide ouders

Datum en handtekening van beide ouders

Naam van de patiënt

Datum en handtekening van de patiënt

Naam voogd/verantwoordelijke/wettelijke vertegenwoordiger, *relatie tot patiënt*

Datum en handtekening

Naam van de onderzoekende arts die het toestemmingsformulier voorlegt

Datum en handtekening

***Handtekeningen volgens cascade van minderjarige:***

***1) ouders, 2) voogd, 3) verwant of wettelijke vertegenwoordiger.***



## Bijlage 7: Vragenlijst tandheelkundig consult

### Gebitsafwijkingen bij jong volwassenenen die een hematopoietische stamceltransplantatie ondergingen op kinderleeftijd

Patiëntnummer:  
Geboortedatum:  
Datum consult:  
Geslacht: M / V

#### Anamnese moeder

#### Zwangerschap:

	Ja	Nee	Opmerkingen
Zwangerschapsvergiftiging			
Listeriose <sup>1</sup>			
Toxoplasmose			
Zwangerschapsdiabetes			
Andere			

<sup>1</sup>Infectieziekte veroorzaakt door de listeriabacterie; symptomen zijn griepig gevoel, koorts, diarree, misselijkheid, braken, buikpijn. Kan je oplopen door gebruik van rauwe dierlijke producten.

Partus: Normaal / Moeilijk

#### Anamnese kind

Asa score:

Geboortegewicht in gram:

Prematuur: Ja / Nee

Aantal weken:

Aantal dagen couveuse:

#### Perinataal:

	Ja	Nee	Opmerkingen
Laag geboortegewicht			
Zuurstofgebrek			
Respiratoire depressie			
Cyanose			
Apgar score			
Andere			

Postnataal (tot 3jaar):

Borstvoeding: Ja / Nee

Aantal weken:

Grote hoeveelheid antibiotica: Ja / Nee

Wanneer:

Welke:

Koorts: Ja / Nee

Herhaaldelijk / Langdurig

Maag- of darmproblematiek, hevige diarree gehad: Ja / Nee

Nierafwijking of urinaire infectie gehad: Ja / Nee

Vaccinaties:

Oorontsteking: Ja / Nee

Aantal keren:

Ondervoeding: Ja / Nee

Periode:

Kinderziekten:

	Ja	Nee	Opmerkingen
Waterpokken <sup>2</sup>			
Mazelen <sup>3</sup>			
Bof <sup>4</sup>			
Kinkhoest <sup>5</sup>			
Pseudokroep <sup>6</sup>			
Bronchiolitis <sup>7</sup>			
5 <sup>de</sup> kinderziekte <sup>8</sup>			
Roseola <sup>9</sup>			
Rotavirus <sup>10</sup>			
Rode hond/Rubella <sup>11</sup>			
Roodvonk <sup>12</sup>			

<sup>2</sup>Koorts en rode vlekjes overal, op het lichaam, worden na 1 dag met vocht gevulde blaasjes.

<sup>3</sup>Zware verkoudheid met hoge koorts en na 4 dagen overal rode vlekjes.

<sup>4</sup>Eenmalige ziekte met koorts, hoofdpijn en gezwollen speekselklieren.

<sup>5</sup>Ernstige bacteriële besmetting van de luchtwegen.

<sup>6</sup>Moeilijk inademen met gierend geluid. Luide blafhoest en soms hees. Geen koorts.

<sup>7</sup>Virale luchtweginfectie met symptomen van verkoudheid.

<sup>8</sup>Rozerode vlekken die zich over het gehele lichaam uitbreiden en samenvloeien tot grote vlekken. Koorts en jeuk zijn mogelijk maar kind voelt zich niet echt ziek. Na 10 dagen is uitslag verdwenen.

<sup>9</sup>Plotse hoge koorts tot 40°C. Soms opgezette klieren in hals en achter oor. Na 3 tot 5 dagen daalt de koorts. Er ontstaan kleine rode vlekjes in gezicht en de nek en later op de romp, ze jeuken niet. De uitslag verdwijnt binnen 2 dagen.

<sup>10</sup>Virale besmetting met braken en diarree.

<sup>11</sup>Eerst verkoudheid en daarna niet jeuken vlekjes in het gezicht, later over gehele lichaam.

<sup>12</sup>Felle bacteriële keelontsteking.

Luchtwegproblemen:

	Ja	Nee	Opmerkingen
Astma			
Pneumonie <sup>13</sup>			
Bronchitis <sup>14</sup>			
Angina <sup>15</sup>			
Tonsillitis <sup>16</sup>			

Meer dan 6 verkoudheden in 1jaar			
Andere			

<sup>13</sup>Longontsteking, <sup>14</sup>Ontsteking luchtpijp, <sup>15</sup>Keelontsteking, <sup>16</sup>Ontsteking keelamandelen

**Leeftijd doorbraak eerste melktand:**

**Leeftijd doorbraak eerste definitieve tand:**

**Beschrijf eventuele erfelijke familiale gebitsafwijkingen:**

## Bijlage 9: Patiëntenkarakteristieken

Aantal patiënten		N = 42
Geslacht	M	N = 21
	V	N = 21
Conditioneringstype	TBI	N = 12
	Busulfan	N = 21
	Andere chemotherapeutica	N = 9
Diagnose	PNET cerebraal	N = 1
	ALL	N = 9
	AML	N = 2
	JMML	N = 2
	Neutropenie (ernstige congenitale)	N = 1
	Neuroblastoom	N = 9
	Wilm's tumor	N = 1
	ALCL	N = 1
	Juvenile metachromatische leukodystrofie	N = 1
	X-ADL	N = 2
	MDS	N = 4
	Secundaire MDS na ALL	N = 1
	CML	N = 2
	Aplastische anemie	N = 2
	Thalassemia major	N = 1
	HLH	N = 1
	Nefroblastoom	N = 1
	Burkitt lymfoom	N = 1
Leeftijd op moment van HSCT	Gemiddelde	5,2 jaar
	Minimum	0,3 jaar
	Maximum	11,5 jaar
	Mediaan	4 jaar
Leeftijd op moment van tandheelkundig onderzoek	Gemiddelde	12 jaar
	Minimum	3,5 jaar
	Maximum	30 jaar
	Mediaan	14 jaar
Aantal jaar tussen HSCT en tandheelkundig onderzoek	Gemiddelde	8,8 jaar
	Minimum	0,9 jaar
	Maximum	25 jaar
	Mediaan	7 jaar

