

# Akutte orale infektioner hos patienter med hæmatologiske sygdomme

Olav J. Bergmann

Hæmatologi, med bl.a. sygdommene leukæmi og malignt lymfom, er det medicinske speciale hvor man møder den største forekomst og samtidig den største kliniske betydning af orale infektioner. Akutte orale infektioner vil under cytostatikabehandling optræde hos tre fjerdedele af patienterne, og den kliniske betydning fremgår af at septikæmi i en tredjedel af tilfældene vil have oral infektion som sandsynligt eller muligt infektionsfokus.

Formålet med artiklen er at gøre status mht. vores aktuelle viden om patogenese, forekomst, klinisk betydning og mulig forebyggelse af akutte orale infektioner hos patienter med maligne blodsygdomme i cytostatikabehandling.

Der diagnosticeres i Danmark årligt ca. 1.800 nye patienter med maligne blodsygdomme. De to største sygdomsgrupper udgøres af leukæmier (ca. 600 årligt) og maligne lymfomer (ca. 800 årligt). Diagnostikken og behandlingen af disse sygdomsgrupper varetages af det internmedicinske grenspeciale hæmatologi, som i Danmark administreres af fem centre i samarbejde med otte subcentre.

Hæmatologiske patienters overlevelse er blevet bedret gennem de sidste decennier. Dette skyldes især en mere effektiv cytostatikabehandling. Succesen har ikke været uden omkostninger i form af bivirkninger, og vores evne til at diagnosticere, forebygge og behandle disse vil være af afgørende betydning, herunder for fremtidig yderligere effektivisering af cytostatikabehandlingen.

Infektioner – orale såvel som ikke-orale – udgør den vigtigste årsag til sygelighed og dødelighed hos patienter med maligne blodsygdomme. Risikoen for at udvikle infektion bestemmes af den samlede tilstedeværelse af prædisponerende faktorer, hvoraf grundsygdommens art samt den givne cytostatikabehandlings art og dosering er de mest betydende. Som enkeltfaktor er cytostatikabetinget granulocytopeni vigtigst, og talmæssigt vil incidensen af infektion stige eksponentielt ved fald til under ca. en fjerdedel (0,5 mia./l) af det normale (1). Kvantitativt vil den samlede forekomst af infektioner være størst under såkaldt højdosis-cytostatikabehandling, hvor behandlingen pga. bivirkninger i form af knoglemarvsaplasti må efterfølges af transplantation af perifere stamceller fra blodet eller fra knoglemarven – enten hidrørende fra patienten selv eller fra en donor. Her vil stort set alle patienter med forudgående maligne blodsygdomme udvikle feber (2).

Forekomst af orale infektioner hos patienter med påvirkning af det hæmatopoietiske system har været kendt i mange år. Således kunne Hippocrates allerede år 460 før Kristi fødsel fastslå: »In many, who have enlargement of the spleen, the gums become affected and the mouth has a bad odour and the gums may be detached from the teeth«. Vi skal imidlertid helt frem til slutningen af 1970'erne før de første systematiske studier over orale infektioner så dagens lys.

Formålet med denne artikel er at gøre status mht. vor nuværende viden om patogenesen bag, forekomsten, den kliniske betydning, den mulige forebyggelse samt behandlingen af akutte orale infektioner hos hæmatologiske patienter.

## Ætiologi og patogenese

Mundslimhindeforandringer opstået under cytostatika- eller lokal strålebehandling benævnes ofte under ét som »mucositis«. Mucositis beskrives i reglen som »en komplikation til cytostatikabehandling, der sædvanligvis debuterer som erytematøse slimhindeområder, der undergår deskvamation,

hvorved der opstår ulcera dækket af eksudat« (3). Problemet med betegnelsen mucositis er imidlertid at den er upræcis, og at den ikke indeholder differentialdiagnostiske overvejelser mellem infektiøse og ikke-infektiøse årsager til slimhindeforandringerne. Herunder, at det ignoreres at erytem eksemplvis kan være udtryk for candidiasis eller bakteriel infektion, og at sår kan skyldes infektion eller traumer.

Et centralt spørgsmål er derfor om de orale slimhindeforandringer man ser under cytostatikabehandling, er toksisk betingede af cytostatika eller infektiøst betingede.

Det er vist i dyreforsøg at cytostatikabehandling kan medføre atrofi af slimhindeepitelet og degeneration af det underliggende bindevæv (4,5). Derimod kan cytostatika per se ikke forklare den hos hæmatologiske patienter hyppigt sete sårudvikling. I den senest udviklede dyremodel (6) kunne sår optræde sekundært til traumer, når epitelatrofi havde udviklet sig som følge af den direkte effekt af cytostatikabehandlingen. En nærmere afklaring af cytostatikas rolle for udvikling af orale slimhindeforandringer under cytostatikabehandling må afvente igangværende randomiserede og placebo-kontrollerede fase-3-undersøgelser af den såkaldte keratinoctyvekstfaktor (KGF).

KGF dannes af mesenkymceller under epitelet og kan nu fremstilles rekombinant ved dna-teknologi. KGF kan i dyremodeller inducere en fortykkelse af epitelet, og det må derfor forlanges at indgift af KGF skal have en præventiv effekt mht. fremkomsten af slimhindeforandringer under cytostatikabehandling, såfremt cytostatikabetinget slimhindeatrofi skal kunne tillægges en patogenetisk betydning i sig selv.

Flere kliniske undersøgelser har givet holdepunkter for en patogenetisk betydning af infektion for de mundhuleforandringer man ser under cytostatikabehandling. Mht. betydningen af bakterier og svampe har det kunnet vises i et prospektivt studie at der under behandlingen inden for de første tre dage efter påbegyndt cytostatikaindgift indtræder en transient og udtalt (faktor 3-) opkoncentration i saliva af aerobe og fakultativt anaerobe orale mikroorganismer, og at der allerede inden for de næste 4-11 dage fremkommer akutte orale infektionstegn hos tre fjerdedele af patienterne (7).

Specielt kan der ved fremkomst af akut oral candidiasis påvises en nedre kritisk grænse for koncentrationen i saliva af *Candida spp.*, der er bestemmende for om infektionen kan påvises klinisk (7). Den fundne opkoncentration kan forklares ved en samtidigt optrædende og forbigående nedsat spytkretionshastighed. Mht. andre infektionstyper findes der en stærk association mellem fremkomst af mundhulesår og samtidig fremkomst af herpes simplex-virus (HSV) i saliva (8).

Flere indirekte beviser for sammenhængen mellem fremkomsten af mundhuleforandringer under cytostatikabehand-

ling og infektion foreligger. Mht. bakterier og svampes betydning er der bl.a. påvist en profylaktisk effekt af sugetabletter indeholdende en blanding af polymyxin B, tobramycin og amphotericin B (9,10). Mht. HSV's rolle er det vist i en randomiseret, dobbeltblind og placebokontrolleret undersøgelse af patienter med akut myeloid leukæmi under cytostatikabehandling at profylaktisk peroral indgift af acyclovir kan reducere fremkomsten af slimhinesår med en faktor 2,5 (fra 59% til 24%) (11). Opdelt efter lokalisation viste effekten sig overvejende ved sår lokaliseret uden for den bløde gane, hvor den tilsvarende reduktion ved acyclovirprofylakse var fra 35% i placebogruppen til 3% i acyclovirgruppen (11). Opdelt efter sårtyper var en association mellem manglende acyclovirprofylakse og akut nekrotiserende gingivitis (ANUG) særlig bemærkelsesværdig (11). Fundet antyder tilstedeværelsen af en hidtil ukendt årsagssammenhæng mellem HSV og ANUG hos denne patientgruppe.

Sammenfattende må det konkluderes at de slimhindeforandringer man finder hos hæmatologiske patienter under cytostatikabehandling overvejende skyldes infektion, men at en prædisponerende effekt af en direkte cytostatikaeffekt på slimhinden er sandsynlig.

### Diagnostik og forekomst

Tilstedeværelsen af granulocytopeni ændrer det kliniske billede af akut infektion. Således kunne *Sickles et al.* (12) vise at de vigtigste tegn på infektion sv.t. hud og slimhinder ved svær granulocytopeni er feber, lokal smerte og rødme. Specielt vil evnen til at reagere med abscesdannelse stort set ophæves ved tiltagende grad af granulocytopeni. Denne viden er naturligtvis af afgørende betydning for opstilling af diagnostiske kriterier for orale infektioner hos denne patientgruppe, og manglende hensyntagen hertil samt forskelle mht. valg af patientgruppe og observationsperiode gør en sammenligning af orale infektioners forekomst hos hæmatologiske patienter vanskelig på baggrund af verdenslitteraturen (13).

I den hidtil største prospektive og konsekutive undersøgelse af en gruppe af uselektede patienter med maligne blodsygdomme, hvor feberepisoder opstået inden for 28 dage efter påbegyndt cytostatikabehandling blev undersøgt, fandtes en eller flere akutte orale infektioner i 78% af feberepisoderne, hvilket var af samme størrelsesorden som den samlede forekomst af akutte ikke-orale infektioner (herunder især septikæmi, pneumoni og akut gastroenteritis) (14). De hyppigste orale infektionstyper var akut oral candidiasis (50%), inficerede mundhulesår (30%) og akutte gingivitisformer (20%), herunder især akut nekrotiserende gingivitis (14).

Akut oral candidiasis vil helt overvejende være af pseudo-membranøs type (Fig. 1). I mere sjældne tilfælde vil akut



Fig. 1. Akut candidiasis af pseudomembranøs type. Lokaliseret på palatum durum og palatum molle hos 60-årig kvinde med akut myeloid leukæmi.

Fig. 1. Acute candidiasis of pseudomembraneous type, localized on the hard and soft palate of a 60-year-old woman med acute myeloid leukemia.



Fig. 2. Sår og nodulære forandringer på palatum molle. Dyrkning og cytopatologisk undersøgelse af skrabs viste infektion med *Candida albicans*. Patienten var en 41-årig mand med akut myeloid leukæmi.

Fig. 2. Ulcers and nodular changes of the soft palate. Culturing and cytopathologic examination of smear showed infection with *Candida albicans*. The patient was a 41-year-old man with acute myeloid leukemia.

candidiasis hos den hæmatologiske patient vise sig ved den erytematøse type, som sår (Fig. 2) eller som den – ellers hos andre patientgrupper normalt kronisk optrædende (15) – nodulære type (Fig. 2). I disse tilfælde er supplerende diagnostik med anvendelse af skrabs til cytopatologisk undersøgelse for forekomst af candida-pseudohyfer nødvendig.

Mundhulesår (Fig. 3) må hos den hæmatologiske patient opfattes som værende betinget af infektion, indtil det modsatte er bevist. Ætiologien til sårene er forskellig, alt efter den intraorale region hvori de findes. Således vil sår lokaliseret uden for den bløde gane og uden for okklusalsplaniveau på kind- og læbeslimhinde overvejende skyldes HSV (11), hvor-



Fig. 3. Mundhulesår på venstre margo linguae. Primært opstået på traumatisk basis, men sekundært bakterielt inficeret. Patienten var en 29-årig mand med akut myeloid leukæmi.

Fig. 3. Ulcer on the left margin of the tongue. Primarily evoked on traumatic basis, but later bacterially infected. The patient was a 29-year-old man with acute myeloid leukemia.



Fig. 4. Akut nekrotiserende gingivitis sv.t. interdentalpapillerne mellem 7,6÷ og 6,5÷. Dyrkning viste vækst af herpes simplex-virus. Patienten var en 23-årig kvinde med akut lymfoblastleukæmi.

Fig. 4. Acute necrotizing gingivitis located to interdental papillae between 7,6– and 6,5–. Culturing showed growth of herpes simplex virus. The patient was a 23-year-old woman with acute lymphoblastic leukemia.

imod sår på den bløde gane overvejende vil skyldes infektion med bakterier eller svampe (7). Af differentialdiagnostiske grunde er det ved fremkomst af sår derfor nødvendigt med podning fra såret mht. dyrkning for HSV, bakterier samt skrab mhp. at udelukke candidapseudohyfer.

Akutte gingivitisformer vil overvejende være i form af ANUG (Fig. 4).

### Klinisk betydning

Hos den granulocytopen patient med malign blodsygdom under cytostatikabehandling er feber det vigtigste enkelttegn på en tilstedeværende infektion (12). Under feber vil man i ni af 10 tilfælde kunne påvise en akut infektion (14). Ved feberdebut findes akut oral infektion som eneste påviselige infektion eller samtidig med en ikke-oral infektion i 40% af tilfældene (14). Dette antyder at oral infektion kan være af væsentlig betydning som feberårsag hos den hæmatologiske patient.

Den mest præcise metode til påvisning af orale infektioners kliniske betydning vil imidlertid være at vurdere infektionens relation til septikæmiudvikling. Septikæmi optræder i ca. en fjerdedel af alle feberepisoder hos den hæmatologiske patient (13). Hyppigheden af oralt fokus for septikæmi er i litteraturen op til 1982 angivet til mellem 0 og 10% (13). Det var derfor overraskende at Greenberg *et al.* (16) blandt 70 feberepisoder fandt en frekvens af oralt fokus for septikæmi på 54%. I den hidtil mest omfattende kliniske og mikrobiologiske undersøgelse (17) fandtes oralt fokus som sandsynligt eller muligt fokus i ca. en tredjedel af tilfældene (95% sikkerhedsgrænser: 13-57%). Sidstnævnte undersøgelse bekræfter således at oral infektion som udgangspunkt for septikæmi hos denne patientgruppe tidligere har været undervurderet. Den hyppigste septikæmiassocierede infektionstype var i begge undersøgelser akut gingivitis (16,17). I begge undersøgelser var de septikæmi forvoldende bakterier overvejende gramnegative tilhørende *Enterobacteriaceae*. Dette er forskelligt fra bakteræmifund hos immunkompetente patienter (18) og afspejler at mundhulefloraen hos den hæmatologiske patient ændres under cytostatikabehandling, antibiotikabehandling, hospitalisering og ved sygelighed i sig selv. Specielt vil normalfloraen kvantitativt mindskes samtidig med at netop især gramnegative bakterier erhverves (7,19).

### Forebyggelse af oral infektion hos hæmatologiske patienter

De mulige angrebspunkter for forebyggelse er den direkte cytostatikaeffekt på epitelet, bakterielle, svampebetingede eller virusbetingede infektioner. Muligheden for at reducere den direkte effekt af cytostatika må som ovenfor nævnt afvente resultaterne af KGF-studiet. Den forebyggende effekt af

antibakterielle farmaka over for bakterielle infektioner er signifikant, men kvantitativt set ringe (9,10). Mht. oral candidiasis foreligger der flere randomiserede, dobbeltblinde og placebokontrollerede undersøgelser (20-22) der viser at specielt fluconazolprofylakse vil kunne reducere forekomsten. Overraskende er det dog at man trods dette ikke har kunnet vise en effekt på efterfølgende udvikling af systemisk candidiasis eller på overlevelsen (20-22). Hertil kommer at profylaktisk anvendelse af eksempelvis fluconazol vil indebære en risiko for selektion af resistente candida-arter, specielt af typerne *Candida krusei* og *Candida glabrata* (20-22). Den kvantitativt set mest effektive profylakseform hos hæmatologiske patienter er peroral acyclovir (400 mg × 2 daglig) i 28 dage fra dag 1 i cytostatikabehandlingen. Ved denne behandling kan HSV-infektion stort set elimineres (11).

Det dominerende subjektive symptom ved oral infektion hos den hæmatologiske patient er sårinducerede smerter. Der foreligger talrige, overvejende åbne og ikke-randomiserede studier over især symptomlindring i disse tilfælde (23). Det må ud fra disse konkluderes at lokal smertelindring især bygger på empiri, og at supplerende anvendelse af systemiske analgetika, herunder morfika, ofte er nødvendig.

### Fokussanering

Det kliniske problem er hvorvidt apikal parodontitis, marginal parodontitis eller semiretinerede tredjemolarer skal behandles forud for påbegyndt cytostatikabehandling hos den hæmatologiske patient. Der findes ingen randomiserede undersøgelser til belysning af dette. Tilmed er der sat spørgsmålstegn ved hvorvidt eksempelvis eliminering af apikal parodontitis spiller nogen rolle (24).

Ud fra den aktuelle praksis på de fleste hæmatologiske centre må det dog indtil videre anses for rationelt at eliminere specielt apikal parodontitis og semiretinerede tredjemolarer med kommunikation til mundhulen hos denne patientkategori. I givet fald skal dette ske i samarbejde med den behandlende sygehusafdeling, idet behandlingen bør foregå under antibiotikadække, og i tilfælde af trombocytopeni <50 mia./l (normalområde: 150-400 mia./l) bør det forudgås af trombocytinfusion. Valget af antibiotikaprofylakse vil afhænge af patientens sygdoms- og behandlingsstatus, idet begge vil kunne ændre mundhulefloraen og dermed arten af de mikroorganismer som vil kunne spredes.

### Behandling af oral infektion

Rationel behandling må forudgås af relevant diagnostik. Dette gælder specielt i tilfælde af slimhindeforandringer i form af lokaliseret rødme og ved sår hvor der i begge tilfælde findes flere differentialdiagnoser.



Ved lokaliseret rødme må svampeinfektion udelukkes vha. cytopatologisk undersøgelse af skrab fra slimhindeoverfladen. Evt. candidiasis behandles efter sædvanlig praksis med lokal applikation af Mycostatinmikstur, Amphotericin B-sugetabletter eller Brentan gel fire gange dagligt i 14 dage. Alternativt må rødmen tolkes som værende forårsaget af en bakteriel infektion, og behandlingen bør varetages af sygehusafdelingen i henhold til de gældende konsensusregler hos patienter med granulocytopeni, dvs. i tilfælde af samtidig feber med bredspektret antibakteriel behandling med dækning primært over for gramnegative bakterier (25).

Ved behandling af slimhindsår kan man ud over dyrkning for HSV, bakterier og svampeskrab lade sig vejlede af sårets lokalisation. Specielt vil sår på palatum mølle således overvejende skyldes svampeinfektion eller bakteriel infektion, og sår på kind- og læbeslimhinde i okklusallanshøjde skyldes bidlæsion. Sv. t. alle andre lokalisationer, herunder gingiva, vil såret hyppigt skyldes infektion med HSV, hvorfor behandlingsvalget bør være eksempelvis peroral acyclovir 200 mg  $\times$  5 i fem dage.

Mht. gingivitis var det et overraskende fund at mekanisk fjernelse af hårde og bløde tandbelægninger kunne resultere i heling trods svær granulocytopeni (26). Chlorhexidin alene har ingen effekt på hverken gingivitis eller andre slimhindeforandringer hos hæmatologiske patienter. Derimod har chlorhexidin effekt på gingival inflammationsgrad, såfremt skylningerne forudgås af tandrensning (27).

### English summary

*Acute oral infections in patients with haematological malignancies*  
Infection is the most common cause of morbidity and mortality in patients with blood malignancies. Acute oral infections are found in three-fourth of all febrile episodes, the most prevalent types being oral candidiasis, infected oral ulcers and acute gingivitis. The oral infections are probable or possible causes of septicaemia in one-third of the cases. The most important local predisposing factors are epithelial atrophy due to the antineoplastic drugs used and an up-concentration of oral microorganism due to decreased salivary secretion rate. Prophylactic use of acyclovir reduces the occurrence of intraoral ulcers, especially when located outside the soft palate. Treatment of oral infections must be preceded by diagnostic methods, since local erythema and ulcers may have several causes. The value of removal of infectious foci prior to start of chemotherapy is controversial.

### Litteratur

1. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-40.

2. Schjødt I, Bergmann OJ, Johnsen HE, Hansen NE. Early infections after autologous transplantation for haematological malignancies. *Med Oncol* 1998; 15: 103-8.
3. Dreizen S, McCredie KB, Keating MJ. Chemotherapy-induced oral mucositis in adult leukemia. *Postgrad Med* 1981; 69: 103-12.
4. Shklar G. The effect of 4-amino-N10-methylpteroyl-glutamic acid on oral mucosa of experimental animals. *J Oral Ther Pharmacol* 1968; 4: 374-7.
5. Lockhart PB, Sonis ST. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. A histologic study. *J Dermatol Surg Oncol* 1981; 7: 1019-25.
6. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998; 34: 39-43.
7. Bergmann OJ. Alterations in oral microflora and pathogenesis of acute oral infections during remission-induction therapy in patients with acute myeloid leukemia. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 355-66.
8. Bergmann OJ, Mogensen SC, Ellegaard J. Herpes simplex virus and intraoral ulcers in immunocompromised patients with haematologic malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 184-90.
9. Spijkervet FK, van Saene HK, van Saene JJ, Panders AK, Vermey A, Metha DM, et al. Effect of selective elimination of the flora on mucositis in irradiated head and neck cancer patients. *J Surg Oncol* 1991; 46: 167-73.
10. Okuno SH, Foote RL, Loprinzi CL, Gulavita S, Sloan JA, Earle J, et al. A randomised trial of a nonabsorbable antibiotic lozenge given to alleviate radiation-induced mucositis. *Cancer* 1997; 79: 2193-9.
11. Bergmann OJ, Ellermann-Eriksen S, Mogensen SC, Ellegaard J. Acyclovir given as prophylaxis against oral ulcers in patients with acute myeloid leukaemia: randomised double blind placebo controlled study. *Br J Med* 1995; 310: 1169-72.
12. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975; 135: 715-9.
13. Bergmann OJ. Oral infections in haematological patients. Pathogenesis and clinical significance (disputats). København: Lægeforeningens forlag; 1991.
14. Bergmann OJ. Oral infections and fever in immunocompromised patients with haematologic malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 207-13.
15. Holmstrup P, Axéll T. Classification and clinical manifestations of oral yeast infections. *Acta Odontol Scand* 1990; 48: 57-9.
16. Greenberg MS, Cohen SG, McKittrick JC, Cassileth PA. The oral flora as a source of septicemia in patients with acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 53: 32-6.
17. Bergmann OJ. Oral infections and septicemia in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 2105-9.
18. Bergmann OJ. Mundhuleinfektioner og septikæmi. Prisopgavebesvarelse. Århus Universitet: Eget forlag; 1986.
19. Bergmann OJ, Kilian M, Ellegaard J. Potentially pathogenic microorganisms in the oral cavity during febrile episodes in immunocompromised patients with haematologic malignancies. *Scand J Infect Dis* 1989; 21: 43-51.

20. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox B, Kaizer H, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326: 845-51.
21. Winston DJ, Candrasekar PH, Lazarus HM, Goodman JL, Silber JL, Horowitz H, et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1993; 118: 495-503.
22. Schaffner A, Schaffner M. Effect of fluconazole on the frequency of fungal infections, amphotericin B use, and health care costs in patients undergoing intensive chemotherapy for hematologic neoplasias. *J Infect Dis* 1995; 172: 1035-41.
23. Wilkes JD. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 1998; 25: 538-51.
24. Toljanic JA, Bedard J-F, Larson RA, Fox JP. A prospective pilot study to evaluate a new dental assessment and treatment paradigm for patients scheduled to undergo intensive chemotherapy for cancer. *Cancer* 1999; 85: 1843-8.
25. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1323-32.
26. Ellegaard B, Bergmann OJ, Ellegaard J. Effect of plaque removal on patients with acute leukaemia. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 54-8.
27. Bergmann OJ, Ellegaard B, Dahl M, Ellegaard J. Gingival status during chemical plaque control with or without prior mechanical plaque removal in patients with acute myeloid leukaemia during remission-induction therapy. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 169-73.

### **Forfatter**

*Olav J. Bergmann*, overlæge, lektor, dr.med. et cand.odont.  
Medicinsk hæmatologisk afd. L, Københavns Amts Sygehus i Herlev