

# Orale mucositis

Landelijke richtlijn, Versie: 2.0

Datum Goedkeuring: 01-06-2015

Methodiek: Consensus based

Verantwoording: Werkgroep richtlijn  
Orale Mucositis

# Inhoudsopgave

<b>Algemeen</b> .....	<b>1</b>
<u>Definitie en incidentie</u> .....	2
<u>Pathofysiologie</u> .....	3
<u>Symptomen en verschijnselen</u> .....	5
<u>Communicatie</u> .....	5
<b>Mondzorg</b> .....	<b>7</b>
<u>Adequate mondzorg</u> .....	7
<u>Voor behandeling</u> .....	8
<u>Tandheelkundig professionals</u> .....	8
<u>Verpleegkundigen</u> .....	10
<u>Tijdens behandeling</u> .....	11
<u>Verpleegkundigen</u> .....	11
<u>Tandheelkundig professionals</u> .....	13
<u>Na behandeling</u> .....	13
<u>Chemotherapie: Tandheelkundig professionals</u> .....	14
<u>Radiotherapie: Tandheelkundig professionals</u> .....	14
<b>Scoren orale mucositis</b> .....	<b>15</b>
<u>Instrumenten</u> .....	15
<u>Frequentie</u> .....	17
<b>Preventie</b> .....	<b>19</b>
<u>Zinvolle interventies</u> .....	19
<u>Niet-zinvolle interventies</u> .....	22
<u>Meer onderzoek nodig</u> .....	26
<b>Behandeling</b> .....	<b>28</b>
<u>Pijn</u> .....	28
<u>Pijnbestrijding/medicamenteus</u> .....	28
<u>Pijnbestrijding/niet-medicamenteus</u> .....	31
<u>Behandeling orale mucositis</u> .....	32
<u>Voeding en dieet</u> .....	34
<b>Referenties</b> .....	<b>35</b>
<b>Bijlagen</b> .....	<b>48</b>
<b>Disclaimer</b> .....	<b>79</b>

# Algemeen

## Doel en doelgroep

### Doel

De richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de belangrijkste knelpunten uit de dagelijkse praktijk. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek of consensus. Deze richtlijn heeft tot doel systematisch management van orale mucositis te bevorderen en de variatie in handelwijzen te verminderen. Door de richtlijn ontvangen patiënten zorg die is gebaseerd op actuele kennis en het best beschikbare wetenschappelijk bewijs. Het uiteindelijke doel hiervan is dat orale mucositis bij patiënten die worden behandeld met chemotherapie of radiotherapie (in het hoofd-halsgebied) in een zo vroeg mogelijk stadium wordt herkend en behandeld. De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen bij een specifieke patiënt niet van toepassing zijn. De richtlijn kan door de professional gebruikt worden bij de klinische besluitvorming. Bij de besluitvorming is de professional zich ervan bewust dat keuzes altijd gemaakt worden in samenspraak met de patiënt (shared decision making). Het is van belang de patiënt goed te informeren over de verschillende opties en hem/haar te betrekken bij de besluitvorming omdat dit, in de velden waar dit onderzocht is, leidt tot een hogere patiënttevredenheid en betere uitkomsten van zorg [Jansen 2010<sup>131</sup>, O'Connor 2009<sup>133</sup>, Jansen 2008<sup>132</sup>, Haywood 2006<sup>130</sup>, Barrat 2004<sup>129</sup>, Wensing 2000<sup>134</sup>].

### Doelpopulatie

Deze richtlijn is van toepassing op volwassen patiënten met kanker die behandeld (gaan) worden met

- systemisch toegediende chemotherapie of
- radiotherapie of chemoradiotherapie van hoofd-hals tumoren.

Deze richtlijn is niet bedoeld voor mondklachten ten gevolge van targeted therapie en gaat niet in op Graft versus Host Disease (GvHD).

### Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de behandeling en begeleiding van patiënten die chemotherapie of radiotherapie ondergaan, zoals radiotherapeuten, medisch oncologen, hoofd-hals oncologisch chirurgen, kaakchirurgen, huisartsen, verpleegkundigen, mondhygiënist, tandartsen, IKNL-consulenten, psychologen, diëtisten, fysiotherapeuten en logopedisten.

Deze richtlijn is primair geschreven voor bovenstaande (groepen) professionals en daardoor mogelijk minder makkelijk leesbaar voor patiënten. Zoals onder het kopje 'Patiëntperspectief' beschreven is, is het patiëntperspectief uiteraard wel meegenomen bij (de revisie van) deze richtlijn.

De richtlijn is geautoriseerd/geaccordeerd door de volgende partijen:

Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH)  
Nederlandse Vereniging van Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied  
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)  
Nederlandse Vereniging van Mondhygiënist (NVM)  
Nederlandse Vereniging van Tandartsen (NVT)  
Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)  
Levenmetkanker (voorheen NFK)

Voor achtergrondinformatie over (de totstandkoming van) de richtlijn zie de bijlagen:

- Verantwoording (zie [bijlage 1](#))
- Richtlijn Hoofd-halstumoren (zie [bijlage 2](#))
- Poetsinstructie gebit (zie [bijlage 3](#))
- Anatomische gebieden van de mond (zie [bijlage 4](#))
- Beschrijving hanteerbare meetinstrumenten (zie [bijlage 5](#))
- Meetinstrumenten (zie [bijlage 6](#))
- Verantwoording Methodieken (zie [bijlage 7](#))
- Geïnccludeerde systematische reviews (literatuuronderzoek 2007) (zie [bijlage 8](#))
- Evidencetabel Preventie (literatuuronderzoek 2007) (zie [bijlage 9](#))
- Wetenschappelijke onderbouwing chloorhexidine (literatuuronderzoek 2007) (zie [bijlage 10](#))
- Evidencetabellen behandeling (literatuuronderzoek 2007) (zie [bijlage 11](#))

- Referentielijst richtlijn 2007 (zie [bijlage 12](#))
- Verklarende woordenlijst (zie [bijlage 13](#))
- Implementatieplan
- Commentaar op conceptrichtlijn Orale mucosities en reactie werkgroep (zie [bijlage 15](#))

## Definitie en incidentie

### Uitgangsvraag

Wat is orale mucositis en hoe vaak komt het voor?

### Samenvatting literatuur

Orale mucositis is een klinische uiting van een toxische ontstekingsreactie die het mondslijmvlies aantast. Deze ontstekingsreactie leidt, mede onder invloed van lokale factoren (zoals bacteriën, trauma en veranderingen in het speeksel), tot geïrriteerde en/of kapotte mondslijmvliesen.

Orale mucositis is een veelvoorkomende complicatie bij patiënten die chemotherapie of radiotherapie krijgen ter behandeling van een kwaadaardige aandoening of ter voorbereiding van een hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT). Uit een review van Trotti [2003<sup>105</sup>] blijkt dat orale mucositis voorkomt bij 80% tot 100% van de patiënten met hoofd-halskanker die worden behandeld met radiotherapie (33 studies, n=6181) [Trotti 2003<sup>105</sup>]. Bij 89% van de patiënten die worden behandeld met radio- én chemotherapie bestaan klachten als gevolg van orale mucositis. Van de patiënten die een HSCT ondergaan, krijgt 75% [Potting 2004<sup>106</sup>, Brown 2004<sup>108</sup>] tot 100% [Rubenstein2004<sup>60</sup>] last van orale mucositis. Patiënten die worden behandeld voor kanker met conventionele chemotherapie hebben gemiddeld 40% kans op orale mucositis [Scully1996<sup>107</sup>, Brown2004<sup>108</sup>]. In figuur 1 is weergegeven hoe vaak ernstige orale mucositis voorkomt bij specifieke chemotherapeutica. Daarbij moet worden opgemerkt dat continu infuus van fluorouracil bijna niet meer wordt gebruikt; in veel chemotherapieschema's is dit vervangen door orale toediening van capecitabine.

<b>Chemotherapie</b>	<b>Vaak</b>	<b>Minder vaak</b>	<b>Zelden</b>
<i>Bleomycine</i>	<b>x</b>		
<i>Cisplatine</i>		<b>x</b>	
<i>Cyclofosfamide</i>	<b>x</b>		
<i>Cytarabine</i>	<b>x</b>		
<i>Dactinomycine</i>	<b>x</b>		
<i>Daunorubicine</i>			<b>x</b>
<i>Docetaxel</i>		<b>x</b>	
<i>Etoposide</i>	<b>x</b>		
<i>Fluorouracil</i>	<b>Continu infuus</b>	<b>Eén dosis</b>	
<i>Methotrexaat</i>	<b>x</b>		
<i>Melfalan</i>	<b>x</b>		
<i>Vincristine</i>			<b>x</b>
<i>Vinorelbine</i>		<b>x</b>	

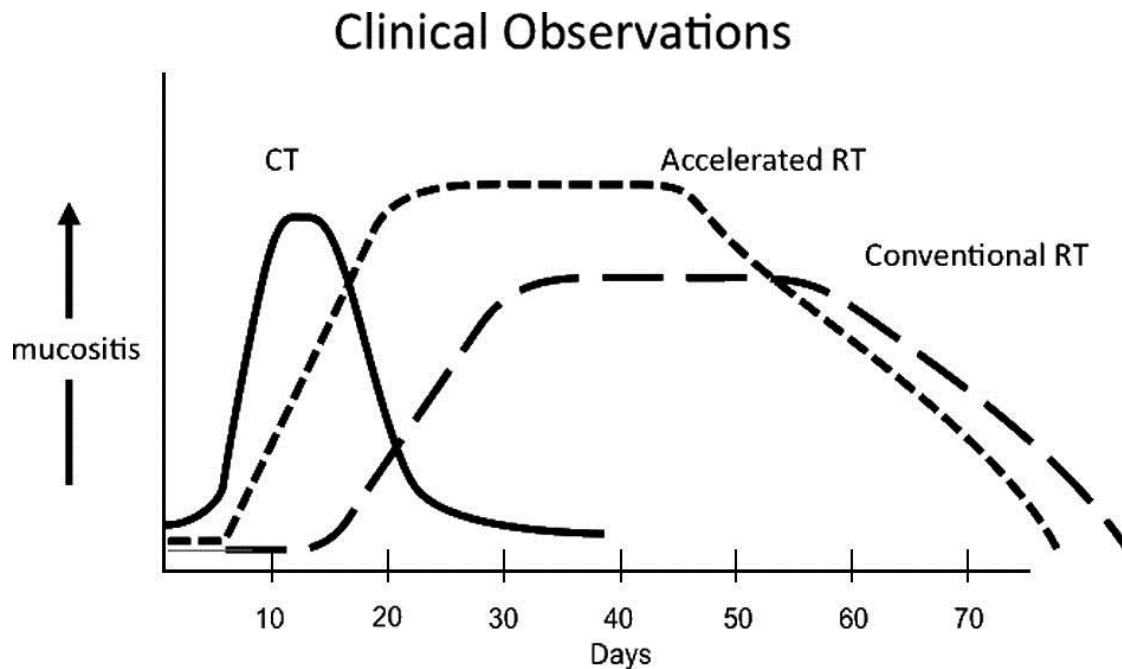
**Figuur 1. Prevalentie ernstige orale mucositis bij specifieke chemotherapeutica [Cawley 2005<sup>123</sup>]**

Het verloop van orale mucositis als gevolg van radiotherapie is niet gelijk aan orale mucositis als gevolg van chemotherapie. In figuur 2 is het verloop van orale mucositis na chemotherapie en na radiotherapie weergegeven.

Bij chemotherapie kunnen alle gastro-intestinale slijmvliesen aangetast zijn. Bij orale mucositis en neutropenie door chemotherapie bestaat er een kans op levensbedreigende infecties.

Orale mucositis als gevolg van radiotherapie is een lokaal probleem. Bij radiotherapie is er sprake van een verandering van het mondslijmvlies door celdoding door ioniserende straling. Sneldelend weefsel, zoals slijmvlies, reageert sneller op straling. De klachten beginnen ongeveer twee weken na aanvang van de bestraling. Nieuwe bestralingstechnieken zoals Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) kunnen soms de klachten van mucositis beperken, omdat er sprake is van een kleiner mucosaoppervlak binnen de bestralingsvelden. Een geaccelereerd bestralingsschema betekent meer bestralingsfracties per week en daarbij meer en sneller klachten van mucositis, die ook langer aanhouden [Epstein 2012<sup>124</sup>]. Hetzelfde geldt voor chemoradiatie; klachten ontstaan sneller, zijn ernstiger en houden langer aan. De snelheid van het herstel van de mucosa hangt af van de totale bestralingsdosis en het bestraalde mucosaoppervlak.

Een afname van de klachten begint ongeveer 5-14 dagen na het beëindigen van de behandeling met radiotherapie.



CT: Chemotherapie; Accelerated RT: geaccelereerde radiotherapie; Conventional RT: conventionele radiotherapie

**Figuur 2. Verloop orale mucositis na chemotherapie en radiotherapie [Raber-Durlacher 2010<sup>125</sup>]**

De termen stomatitis en orale mucositis werden voorheen vaak door elkaar gebruikt, terwijl het twee verschillende begrippen zijn.

Stomatitis is een naam die gegeven wordt aan een algemene ontsteking van de mondslimvlies. De oorzaak van stomatitis kan van zeer uiteenlopende aard zijn of onbekend. Targeted therapy kan één van de uiteenlopende oorzaken van stomatitis zijn. De werking en bijwerkingen van deze behandeling verschillen ten opzicht van chemotherapie of radiotherapie. De patiëntengroep die met targeted therapie wordt behandeld wordt derhalve in deze richtlijn buiten beschouwing gelaten. Orale mucositis beperkt zich tot ontstekingsreacties van het slijmvlies ten gevolge van chemotherapie of radiotherapie. Orale mucositis veroorzaakt groot ongemak en pijn voor de patiënt en kan de kwaliteit van leven negatief beïnvloeden [Trotti 2003<sup>105</sup>, Bellm 2002<sup>110</sup>, Eilers 2004<sup>111</sup>, McGuire 1999<sup>112</sup>, Rose-ped<sup>113</sup>]. Patiënten met hoofd-halskanker geven aan dat mucositis de meest verzwakkende bijwerking is van hun therapie. Trotti vond een correlatie tussen de incidentie van orale mucositis en gewichtsverlies [Trotti 2003<sup>105</sup>]. De ernst van de mucositis was gecorreleerd met de noodzaak van een maagsonde.

Orale mucositis kan gepaard gaan met aanzienlijke kostenstijgingen van duizenden euro's per patiënt, bijvoorbeeld door een verlengde ziekenhuisopname [Avritscher 2004<sup>114</sup>].

## Pathofysiologie

### ***Uitgangsvraag***

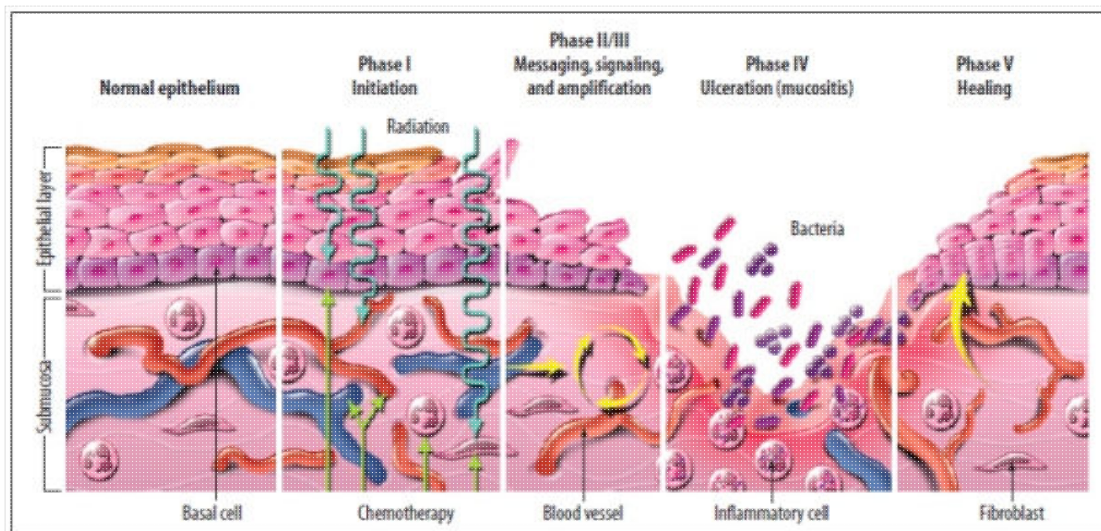
Hoe ontstaat orale mucositis?

### ***Samenvatting literatuur***

De pathofysiologie van orale mucositis is lange tijd alleen toegeschreven aan directe epitheel schade door de niet-specifieke toxische effecten van chemotherapie of radiotherapie op delende epitheelcellen. Men veronderstelde dat het epitheel zijn vernieuwingscapaciteit verloor waardoor celdood, atrofie en ulceratie optraden. Vanaf het begin van deze eeuw is het echter duidelijk geworden dat mucositis een veel complexer proces is. Een groot aantal biologische en interactieve processen, die in alle cellen en weefsels van de mucosa plaatsvinden, leiden collectief tot mucositis [Sonis 2004<sup>66</sup>]. Hierbij spelen het immuunsysteem, ontstekingsprocessen en superinfectie door de bacteriële flora in de mond een rol [Sutherland 2001<sup>70</sup>]. Ook zijn er aanwijzingen dat het risico op orale mucositis deels erfelijk is bepaald. Zo

kunnen er bijvoorbeeld kleine genetische verschillen tussen individuen zijn, die ertoe leiden dat enzymen die nodig zijn voor het afbreken van specifieke chemotherapeutica niet geproduceerd worden. Hierdoor hebben deze personen een groter risico op toxiciteit als gevolg van de behandeling [Sonis 2004<sup>66</sup>]. Het ontstaan van orale mucositis is nog niet geheel duidelijk. Het vijf-fasenmodel, beschreven door Sonis [2004<sup>66</sup>], helpt bij het begrijpen van de complexe biologie van orale mucositis [Sonis 2004<sup>66</sup>]. Het dient ook als basis voor het ontwikkelen en begrijpen van therapeutische interventies ter preventie en behandeling van orale mucositis. Het model beschrijft het proces lineair. Weefsel schade treedt echter snel op, het kan in alle weefsels tegelijkertijd vóórkomen en zowel chemotherapie als radiotherapie worden meestal gedurende langere tijd achter elkaar gegeven. Het vijf-fasenmodel omvat de volgende fasen (zie ook figuur 3):

1. initiatie
- 2/3. amplificatie: verhoogde activiteit van genen en productie van cytokinen
4. ulceratie
5. genezing



**Figuur 3. Vijf-fasenmodel orale mucositis [Sonis 2004<sup>66</sup>]**

#### Fase 1: Initiatie

Orale mucositis begint in het bindweefsel en in de epitheelcellen van het slijmvlies met de vorming van zuurstofradicalen als gevolg van chemotherapie of radiotherapie. Deze zuurstofradicalen (oxidatieve stress) beschadigen cellen, weefsels en bloedvaten. Dit leidt tot de productie van meer zuurstofradicalen en tot de initiatie van andere processen.

#### Fase 2/3: Amplificatie: verhoogde activiteit van genen en productie en vermeerdering van cytokinen

Tijdens de amplificatiefase vinden meerdere gebeurtenissen tegelijkertijd plaats. Al deze gebeurtenissen leiden uiteindelijk tot celdood. De reactieve zuurstofradicalen uit de initiatiefase beschadigen het erfelijk materiaal in de cellen. Door de chemotherapie of radiotherapie wordt een factor geactiveerd die een aantal genen activeert. Dit resulteert onder andere in verhoogde productie van ontstekingsbevorderende cytokinen. Een cytokine is een eiwit dat fungeert als een chemische boodschapper en dat in staat is celprocessen bij te sturen, zoals bijvoorbeeld het opvoeren of verminderen van een ontstekingsreactie. De vorming van een aantal ontstekingsbevorderende cytokinen leidt tot weefsel schade en tot celdood. Daarnaast zorgen de zuurstofradicalen voor de activatie van verschillende enzymen die processen op gang brengen die uiteindelijk tot celdood leiden. De ontstekingsbevorderende cytokinen hebben naast een direct beschadigend effect op de mucosa ook indirecte effecten. Deze cytokinen activeren namelijk ook een aantal terugkoppelprocessen, waarbij nog meer van deze cytokinen gevormd worden die de weefsel schade verergeren. Het gevolg van deze fase is dat het weefsel biologisch veranderd is, ook al lijkt het er normaal uit te zien.

#### Fase 4: Ulceratie

De ulceratiefase wordt gekenmerkt door de infiltratie van ontstekingscellen. Er vindt altijd bacteriële kolonisatie plaats op de menselijke mucosa. Celwandproducten van sommige bacteriën activeren macrofagen (witte bloedcellen die dode of lichaamsvreemde cellen opruimen) en leiden zo tot meer productie van cytokinen waardoor meer weefsel schade ontstaat. De consequenties van ulceratie zijn

toenemende cytokineproductie, ontsteking, pijn en een verhoogd risico voor de patiënt op bacteriëmie en sepsis. De rol van bacteriën op de ontstaanswijze van orale mucositis is echter nog niet geheel duidelijk.

### Fase 5: Genezing

De genezingsfase van orale mucositis start met signalen uit het bindweefsel. Dit leidt tot hernieuwde celdeling en differentiatie van het epitheel en reproductie van de normale lokale microbiële flora. Na de genezingsfase lijkt de mucosa van de mond klinisch weer normaal. Toch is deze op weefselniveau duidelijk anders. Er is een verhoogde groei van bloedvaten en de patiënt heeft een verhoogd risico op orale mucositis bij volgende anti-kankertherapieën.

## Symptomen en verschijnselen

### ***Uitgangsvraag***

Welke symptomen en klachten doen zich voor bij patiënten met orale mucositis?

### ***Samenvatting literatuur***

Orale mucositis is te herkennen aan een aantal symptomen. Zo zijn er objectieve veranderingen, zoals verandering van kleur, oedeem en vorming van pseudomembranen (uitzetting van de slijmvliezen die op membranen lijken). Bij een trombocytopenie kunnen slijmvliesbloedingen optreden. Daarnaast gaat orale mucositis gepaard met subjectieve veranderingen die door de patiënt ervaren kunnen worden, zoals pijn en gevoeligheid. Patiënten klagen over een brandend gevoel en toegenomen gevoeligheid voor gekruid en pittig voedsel [Brown 2004<sup>108</sup>]. Verder treden er functionele veranderingen op: slikken en kauwen gaat moeilijker, waardoor eten en drinken moeilijker gaat of zelfs onmogelijk wordt [Potting 2004<sup>106</sup>]. De volgende klachten treden vaak gelijktijdig op met orale mucositis: taai/dik slijm, smaakveranderingen, smaakverlies en makkelijk bloedend tandvlees [Blijlevens 2008<sup>128</sup>]. Door ulceratieve orale mucositis is de kans op systemische infecties erg groot bij patiënten met een verminderde afweer [Potting 2004<sup>106</sup>].

De onderliggende pathobiologische mechanismen van orale mucositis veroorzaakt door chemotherapie of radiotherapie op de mondkeelholte zijn in grote lijnen hetzelfde. Er zijn echter wel verschillen in de symptomen die door patiënten ervaren worden.

Patiënten behandeld met chemotherapie hebben vaker last van bloedingen of zwelling van het mondslimvlies. Patiënten behandeld met radiotherapie hebben vaker last van slijmvorming [Sutherland 2001<sup>70</sup>]. Deze verschillen zijn gerelateerd aan de systemische effecten en daaruit resulterende beenmergdepressie van chemotherapie of aan de directe en onvermijdbare gevolgen van radiotherapie op de mucosa.

## Communicatie

### ***Uitgangsvraag***

Welke aandachtspunten dient de zorgverlener in acht te nemen bij de communicatie en bejegening van patiënten met (kans op) orale mucositis?

### ***Aanbevelingen***

De ernst en de gevolgen van orale mucositis kunnen de kwaliteit van leven en de waardigheid van de patiënt ernstig negatief beïnvloeden. Het is van belang dat de zorgverlener zich realiseert dat de mondholte een intiem gebied is en dat normaal kunnen kauwen, eten, drinken, spreken en zoenen van groot belang is voor het bewaren van de waardigheid van de patiënt.

Voorafgaande aan de oncologische behandeling informeert de hoofdbehandelaar de patiënt en diens naaste(n) over de complicaties die kunnen optreden ten gevolge van de behandeling. De patiënt wordt geïnformeerd over orale mucositis en het ongemak dat hij hiervan kan ondervinden. Met de patiënt wordt voor de behandeling het belang van goede mondverzorging besproken, zodat orale complicaties (ook op de langere termijn) verminderd of voorkomen kunnen worden.

Tijdens de oncologische behandeling is het essentieel dat professionals de patiënt goed observeren en bevragen met betrekking tot de verschijnselen van orale mucositis om zo actief en tijdig steun te kunnen

bieden en voorstellen te kunnen doen, die erop gericht zijn om de klachten als gevolg van orale mucositis zoveel mogelijk te beperken.

Het is belangrijk de patiënt goed te informeren over de verschillende opties en bijwerkingen van oncologische behandelingen en hem/haar te betrekken bij de besluitvorming, omdat dit leidt tot hogere patiënttevredenheid en betere uitkomsten van zorg [Jansen 2010<sup>131</sup>, O'Connor 2009<sup>133</sup>, Jansen 2008<sup>132</sup>, Haywood 2006<sup>130</sup>, Barrat 2004<sup>129</sup>, Wensing 2000<sup>134</sup>].

# Mondzorg

## Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op het subhoofdstuktitel.

## Adequate mondzorg

### *Uitgangsvraag*

Op welke manier dient mondzorg adequaat te worden toegepast bij patiënten met orale mucositis?

### *Aanbevelingen*

Pas mondzorg(protocollen) toe, bestaande uit onder andere een poetsinstructie (zie bijlage 3), bij patiënten die worden behandeld met chemotherapie of radiotherapie om onnodige verergering van orale mucositis te voorkomen.

Voor het uitvoeren van adequate mondzorg dient een multidisciplinair team ter beschikking te zijn, waarin de volgende disciplines zijn vertegenwoordigd: verpleegkundige, kaakchirurg, tandarts, mondhygiënist en de hoofdbehandelaar.

De wijze waarop mondzorg door de verschillende professionals moet worden toegepast, voor, tijdens en na afloop van de behandeling, is beschreven in de specifieke modules Mondzorg voor behandeling, Mondzorg tijdens behandeling en Mondzorg na behandeling.

Een beschrijving van de mondzorg bij patiënten met hoofd-halskanker is opgenomen in de richtlijn hoofd-halstumoren.

Er is meer onderzoek nodig naar de beste wijze van mondzorg.

## Literatuurbespreking:

Mondzorg vormt een essentieel onderdeel van ondersteunende zorg (supportive care) in de (hemato-) oncologie. Daarbij is het geven van voorlichting en instructie aan de patiënt van belang om klachten ten gevolge van orale mucositis in ernst te beperken. Doelmatige mondzorg is niet uitsluitend gericht op de preventie en behandeling van orale mucositis, maar ook op andere orale gevolgen van de anti-kankertherapie. Voor een gedetailleerde beschrijving van orale complicaties ten gevolge van chemotherapie en radiotherapie in het hoofd-halsgebied wordt verwezen naar de website van het [National Cancer Institute](#).

Met betrekking tot mondzorg zijn er twee systematische reviews geïnccludeerd [Worthington 2006<sup>80</sup>, McGuire 2006<sup>40</sup>]. Deze reviews betreffen studies naar het gebruik van mondzorgprotocollen. Een review van Worthington includeerde drie RCT's met betrekking tot mondzorg [Worthington 2006<sup>80</sup>]. De mondzorginterventie bestond onder andere uit een poetsinstructie. De ernst van de orale mucositis werd bepaald met behulp van de WHO-gradering [Sonis 2004<sup>136</sup>], zie bijlage 5. Er werden geen significante effecten gevonden voor de uitkomstmaat 'ernst orale mucositis (WHO-graad 0-2 versus 3+)'. Er werd wel een significant verschil gevonden voor de uitkomstmaat 'aan- versus afwezigheid van orale mucositis'. Een review van McGuire [2006] includeerde zes studies met betrekking tot mondzorgprotocollen [McGuire 2006<sup>40</sup>]. Vijf daarvan zijn beschrijvende studies. De zesde studie is een gecontroleerde studie van 42 kinderen die chemotherapie ondergaan. Bij de patiënten waarbij een mondzorgprotocol gevolgd was, was er sprake van minder ernstige mucositis. Pijn was gecorreleerd met de mucositiscore en was lager in de mondzorggroep.

Een review van McGuire [2013<sup>135</sup>] includeerde 52 studies met betrekking tot mondzorgprotocollen. Het gebruik van chloorhexidine als preventie van orale mucositis wordt afgeraden. In de review wordt tevens aangegeven dat er geen aanbeveling mogelijk is voor het gebruik van calciumfosfaat mondwater. Andere goedkope en eenvoudige interventies zoals het spoelen met zout water en natriumbicarbonaat zijn vaak al opgenomen in de bestaande mondzorgprotocollen. Zowel voor het gebruik van zout water als van natriumbicarbonaat is er conflicterend bewijs voor de effectiviteit. Desalniettemin wordt het in de review op

basis van expert opinion aanbevolen, omdat het veel wordt gebruikt en het geen nadeel heeft om het te gebruiken. Alvorens te starten met het mondzorgprotocol dient een inspectie van het mondslimvlies plaats te vinden [McGuire 2013<sup>135</sup>].

### **Conclusies:**

Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van een mondzorgprotocol, bestaande uit onder andere een poetsinstructie, bij patiënten die chemo- en/of radiotherapie ondergaan de incidentie van orale mucositis vermindert.

[Worthington 2006<sup>30</sup>, McGuire 2013<sup>135</sup>]

Bewijsniveau LAAG

### **Overwegingen:**

Interventies kunnen op verschillende aspecten van orale mucositis effect hebben. Zo kan de ene interventie de duur van de mucositis verkorten en de andere interventie juist ernstige vormen voorkomen. De expertgroep heeft conform de GRADE-methodiek (zie bijlage 7) bepaald welke uitkomstmaten het meest waardevol zijn voor de patiënt. Het geheel voorkomen van orale mucositis is niet mogelijk. De uitkomstmaat 'aan- versus afwezigheid orale mucositis' en 'ernst: graad 0-1 versus 2+' vindt de expertgroep daarom niet waardevol. 'Ernst van orale mucositis' (WHO-graad 0-2 versus 3+) is de belangrijkste uitkomstmaat. Bij voorkeur wordt de ernst van orale mucositis door de patiënt zelf bepaald. Over deze uitkomstmaat is echter zeer weinig gepubliceerd. Om deze reden, en mede vanuit praktisch oogpunt, hebben de experts besloten om met name te kijken naar de uitkomstmaat 'ernst orale mucositis', die door de zorgverlener is bepaald.

Mondzorg richt zich naast het voorkomen van ernstige vormen van mucositis ook op het zoveel mogelijk beperken van de duur van de mucositis. De expertgroep is om die reden van mening dat 'duur van orale mucositis' ook een belangrijke uitkomstmaat is.

De expertgroep is van mening dat de belangrijkste uitkomstmaten bij de preventie van orale mucositis zijn (in volgorde van belangrijkheid):

1. Ernst orale mucositis door de zorgverlener bepaald (WHO-graad 0-2 versus 3+)
2. Ernst orale mucositis door de patiënt bepaald (WHO-graad 0-2 versus 3+)
3. Duur orale mucositis.

Het literatuuronderzoek levert zwak wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van mondzorg bij orale mucositis op. De werkgroep is van mening dat er om deze reden meer onderzoek verricht dient te worden naar de effectiviteit van mondzorg op de verschillende symptomen van orale mucositis.

De werkgroep is van mening dat mondzorg multidisciplinair dient plaats te vinden. Verpleegkundigen, kaakchirurgen, tandartsen, mondhygiënisten, diëtisten en hoofdbehandelaars dienen betrokken te zijn om goede zorg te verlenen. Goede communicatie tussen de verschillende disciplines is hierbij essentieel. Idealiter is een tandheelkundig team beschikbaar in elk hoofd-halscentrum en zijn evidence-based mondzorgprotocollen multidisciplinair opgesteld en geïmplementeerd in de zorg [McGuire 2006<sup>40</sup>].

## **Voor behandeling**

### **Literatuurbespreking:**

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op het subhoofdstuktitel.

## **Tandheelkundig professionals**

### ***Uitgangsvraag***

Wat is de rol van de tandheelkundig professional voordat de patiënt behandeld wordt met chemotherapie en/of radiotherapie?(Onder tandheelkundig professional wordt verstaan: kaakchirurg, tandarts of mondhygiënist.)

### ***Aanbevelingen***

#### ***Algemene aanbevelingen voor patiënten met chemo- en radiotherapie***

De behandelend arts informeert de tandheelkundig professional over de medische situatie van de patiënt (diagnose, relevante comorbiditeit, voorgeschreven medicatie, recent bloedbeeld, geplande behandeling).

### **Specifieke aanbevelingen voor patiënten met chemotherapie**

- Bij patiënten die een hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT) ondergaan, dient een bezoek aan de tandarts zo mogelijk 3-4 weken of langer voor de start van de behandeling plaats te vinden omdat deze patiënten een zeer immunosuppressieve behandeling ondergaan. Doel van dit tandartsbezoek is een focusonderzoek en mondhygiënische instructie.
- Bij andere patiënten met chemotherapie vindt een individuele afweging plaats of de patiënt verwezen wordt naar de tandarts voor een focusonderzoek en mondhygiënische instructie voor de start van de anti-kankerbehandeling.

### **Specifieke aanbevelingen voor patiënten met radiotherapie**

- Patiënten die behandeld gaan worden met radiotherapie in het hoofd-halsgebied, dienen zo snel mogelijk, vóór de behandeling, naar het gespecialiseerd tandheelkundig team te worden verwezen.
- De tandarts of mondhygiënist:
  - elimineert waar mogelijk infectiehaarden die tijdens of na de therapie complicaties kunnen geven;
  - verwijdert tandplaque en tandsteen;
  - verwijdert factoren die slijmvliesbeschadigingen kunnen veroorzaken, bijvoorbeeld een gebitsprothese;
  - geeft voorlichting en advies over mondzorg en de relatie met orale complicaties, over preventieve maatregelen en follow-up;
  - rapporteert de bevindingen, de behandeling en de gegeven adviezen bij voorkeur schriftelijk; een kopie komt in de medische en verpleegkundige dossiers en de eigen tandarts van de patiënt wordt geïnformeerd door de tandheelkundig professional.

Een complete beschrijving van de mondzorg bij patiënten met hoofd-halskanker is opgenomen in de richtlijn hoofd-halstumoren.

### **Literatuurbespreking:**

Om adequate mondzorg te realiseren dienen patiënten die risico lopen op het ontstaan van orale mucositis voor de start van de therapie door een tandheelkundig professional gezien te worden [48]. Dit wordt met name geadviseerd voor patiënten die in het hoofd-halsgebied bestraald zullen worden, met myelosuppressieve chemotherapie behandeld worden voor een hematologische aandoening of ter voorbereiding van een hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT). Er vindt dan een tandheelkundige/mondhygiënische evaluatie (focusonderzoek) plaats en zo nodig behandeling. De behandeling is gericht op het elimineren van potentiële infectiehaarden die tijdens of na de behandeling met chemo- en/of radiotherapie tot complicaties kunnen leiden. Voorbeelden van dergelijke infectiehaarden zijn: gingivitis (tandvleesontsteking), parodontitis (tandvleesontsteking waarbij het steunweefsel van de gebitselementen verloren is gegaan), pathologie bij wortelpunten, wortelresten en gedeeltelijk doorgebroken gebitselementen. Daarnaast is het verwijderen van tandplaque en tandsteen en factoren die trauma kunnen veroorzaken (zoals vaste beugels en scherpe randen aan gebitselementen en vullingen) belangrijk.

Het is noodzakelijk dat de verwijzend arts het tandheelkundig team (de tandarts, kaakchirurg en/of mondhygiënist) op de hoogte stelt van de medische situatie van de patiënt (zoals diagnose, relevante comorbiditeit, voorgeschreven medicatie, recent bloedbeeld, beoogde behandeling en wanneer deze zal plaatsvinden). Bij patiënten met hematologische maligniteiten kan het geïndiceerd zijn (een deel van) de tandheelkundige behandeling uit te voeren na de eerste chemotherapiekuur, wanneer remissie is bereikt. Het is raadzaam deze patiënten en patiënten die een HSCT ondergaan te instrueren na de behandeling regelmatig voor tandheelkundige controle terug te komen. De adviezen worden, in overleg met de hoofdbehandelaar, zoveel mogelijk afgestemd op de individuele situatie van de patiënt.

Het is essentieel dat er goede terugkoppeling is van de bevindingen van het focusonderzoek aan de behandelend arts. Eventueel nog aanwezige potentiële infectiehaarden dienen te worden gemeld, evenals de gegeven adviezen. Bij voorkeur vindt deze rapportage schriftelijk plaats en komt een kopie in de medische en verpleegkundige dossiers. De eigen tandarts van de patiënt dient geïnformeerd te worden en de patiënt dient voorlichting en advies te krijgen over orale complicaties, preventieve maatregelen en follow-up.

### **Overwegingen:**

Uit praktische overwegingen is een bezoek aan de tandarts 3-4 weken voor de behandeling noodzakelijk.

## **Verpleegkundigen**

### ***Uitgangsvraag***

Wat is de rol van de verpleegkundige vóór de behandeling van patiënten met chemotherapie en/of radiotherapie?

### ***Aanbevelingen***

Leg voor aanvang van de kankerbehandeling de uitgangssituatie van de mondgezondheid vast en stem adviezen af op de situatie van de individuele patiënt. De (bij voorkeur ervaren) verpleegkundige of mondhygiënist voert hiertoe een mondanamnese en mondinspectie uit en gebruikt de anamnese/rapportage van de tandheelkundig professional als referentie. De verpleegkundige kan de mondhygiënist inschakelen indien het gebit moeilijk schoon te maken is of bij slechte mondhygiëne.

Mondonderzoek bestaat uit het afnemen van een anamnese en het inspecteren van de mond. De anamnese is gericht op het signaleren van bestaande mondklachten en het nagaan van mondhygiënische en voedingsgewoonten. Mondinspectie is het systematisch bekijken van de negen anatomische gebieden van de mond, het tandvlees en het gebit (zie bijlage 4).

Anamnese:

- vraag of de patiënt een gebitsprothese/implantaat heeft.
- ga na of de patiënt een focusonderzoek ondergaan heeft en informeer naar gegeven voorlichting en instructie
- vraag of de patiënt regelmatig naar de eigen tandarts gaat
- vraag hoe de patiënt de mond verzorgt
- vraag of de patiënt mondklachten heeft
- vraag de patiënt naar voedings- en drinkgewoonten

Mondinspectie:

- bedenk dat de mondholte een intiem gebied is en dat normaal kunnen eten, drinken en spreken van groot belang is voor het bewaren van de waardigheid van de patiënt
- neem een comfortabele positie in (zowel de patiënt als degene die de mond inspecteert)
- doe onderzoekshandschoenen aan
- onderzoek de mondholte met behulp van een goede lichtbron
- bekijk de negen anatomische gebieden van de mond, inclusief de lippen (zie bijlage 4) afzonderlijk en op systematische wijze; gebruik eventueel voorzichtig een gaasje, spatels of wattenstokjes
- bekijk tandvlees en gebit en beoordeel op mondhygiëne en noteer de bevindingen (zie [module Scoren](#)).

### **Literatuurbespreking:**

Mondonderzoek bestaat uit het afnemen van een anamnese en het inspecteren van de mond. De anamnese is gericht op het signaleren van bestaande mondklachten en het nagaan van mondhygiënische en voedingsgewoonten. Mondinspectie is het systematisch bekijken van de negen anatomische gebieden van de mond (zie bijlage 4) [Quinn 2008<sup>137</sup>]. De verpleegkundige voorbereiding begint al vóór de eerste dag van de behandeling. Het belangrijkste doel in deze fase is het vastleggen van de uitgangssituatie van de mondgezondheid en het geven van voorlichting. Het vastleggen van de uitgangssituatie van de mond stelt de verpleegkundige in staat adviezen af te stemmen op de individuele situatie en behoeften van de patiënt. Door mondinspectie kunnen een slechte mondhygiëne, slijmvliesafwijkingen en infecties, droge mond, bloedingen en andere orale aandoeningen vroegtijdig gesignaleerd worden.

De verpleegkundige gaat na of de patiënt mondhygiënische instructie van tandheelkundige professionals heeft gehad en geeft zo nodig (aanvullende) aanwijzingen, bijvoorbeeld over fluoridegebruik en voeding. Voorlichting aan patiënten (en hun naasten), waarbij de relatie tussen een goede mondverzorging en het optreden van orale complicaties (ook op de lange termijn) aan de orde komt, is van groot belang.

### **Overwegingen:**

Naast de negen anatomische gebieden van de mond dienen tevens de lippen te worden geïnspecteerd.

## Tijdens behandeling

### Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op het subhoofdstuktitel.

## Verpleegkundigen

### *Uitgangsvraag*

Wat is de rol van de verpleegkundige tijdens de behandeling met chemotherapie en/of radiotherapie?

### *Aanbevelingen*

#### **Aanbevelingen voor patiënten met chemo- en radiotherapie**

Het belangrijkste doel van mondzorg tijdens de behandeling tegen kanker is het schoon en vochtig houden van het gebit en de mondslijmvliezen, het voorkomen van tandplaquevorming en het vermijden van trauma.

Tijdens de behandeling van patiënten met chemotherapie vervult de verpleegkundige een sleutelfunctie met betrekking tot (de coördinatie van) de mondzorg.

De verpleegkundige voert gedurende de chemotherapeutische behandeling bij de klinische patiënt dagelijks mondinspectie uit, bij voorkeur steeds op het zelfde tijdstip.

Indien de patiënt niet in staat is tijdens de behandeling zelf mondzorg toe te passen, assisteert de verpleegkundige hierbij of deze neemt de mondzorg over. De verpleegkundige roept hierbij eventueel de hulp in van de mondhygiënist.

Tijdens de behandeling van patiënten met radiotherapie vervult de mondhygiënist een sleutelfunctie met betrekking tot (de coördinatie van) de mondzorg.

De verpleegkundige/mondhygiënist geeft de patiënt en diens naaste(n) voorlichting over het belang van goede mondzorg tijdens de behandeling:

- benoemt de relatie tussen goede mondzorg en orale complicaties en mogelijke gevolgen voor algemene gezondheid
- instrueert de patiënt de mond vochtig en schoon te houden en slijm en voedselresten te verwijderen door de mond regelmatig te spoelen met water of fysiologische zout
- benoemt het belang van het voorkomen van tandplaquevorming en slijmvliesbeschadigingen door hard, scherp of heet voedsel of protheses.

De verpleegkundige/mondhygiënist instrueert de patiënt over het toepassen van mondzorg en geeft (aanvullende) adviezen betreffende:

- de poetsmethode (zie bijlage 3) (bij het gebruik van een elektrische tandenborstel wordt verwezen naar de instructies van de fabrikant)
- frequentie poetsen: 2-4 daags
- soort tandenborstel: zacht, eventueel elektrisch
- de implantaten worden gereinigd zoals geadviseerd is door de eigen mondhygiënist
- soort tandpasta: met fluoride en niet-irriterend, eventueel mentholvrije tandpasta in verband met het voorkomen van irritatie
- borstelhygiëne: de borstel laten drogen met de borstelkop naar boven. De borstel wordt vervangen volgens met een frequentie die in het protocol van het ziekenhuis is vastgelegd.
- als tandplaqueverwijdering door middel van poetsen (tijdelijk) niet goed mogelijk is, dient contact opgenomen te worden met de mondhygiënist, die verbonden is aan het behandelcentrum
- interdentaal reiniging: alleen indien de patiënt dit al gewend is te doen en het kan uitvoeren zonder dat het tandvlees gaat bloeden
- frequent spoelen of sprayen met water of fysiologisch zout: 4-10x daags
- ijswater of ijschaafsel kan verlichting van pijn geven
- spoel of spray ook na braken, met water of fysiologisch zout
- speekselsubstituten geven soms enige verlichting van klachten veroorzaakt door een droge mond

- adviseer de patiënt om (indien hij wakker wordt) ook 's nachts extra de mond te spoelen met water of fysiologisch zout
- lippen schoonhouden met een nat gaasje en vet houden met steriele vaseline uit een tube
- verzorging bij gebitsprothese: 's nachts niet dragen en de prothese droog bewaren en voor het terugplaatsen in de mond afspoelen met water. Gebitsprothese helemaal niet dragen, indien er sprake is van orale mucositis
- wanneer de patiënt last heeft van taai slijm, laat de patiënt dan spoelen met natriumbicarbonaat 1,4%.

De verpleegkundige/mondhygiënist meldt pijn of een infectie aan de hoofdbehandelaar.

### **Specifieke aanbevelingen voor patiënten met radiotherapie**

Een beschrijving van de mondzorg bij patiënten met hoofd-halskanker die radiotherapie krijgen is opgenomen in de richtlijn hoofd-halstumoren.

### **Literatuurbespreking:**

Tijdens de behandeling tegen kanker vervult de verpleegkundige een coördinerende rol voor wat betreft de mondzorg bij klinische patiënten met chemotherapie [Nieweg 1991<sup>50</sup>]. De verpleegkundige inspecteert de mondholte van de patiënt systematisch op aanwezigheid van orale mucositis en andere orale complicaties (zie [module Mondzorg](#)) en legt zo mogelijk de bevindingen vast (zie [module Scoren](#)). De mondzorg is in deze fase gericht op het schoon houden van het gebit, het schoon en vochtig houden van de mondslijmvliezen, het vermijden van ophoping van tandplaque en het vermijden van irritatie door bijvoorbeeld een prothese, orthodontische apparatuur of voedsel [Velthuisen 1993<sup>73</sup>, Shih 2002<sup>65</sup>]. Tijdens de behandelingsfase is ook de bestrijding van pijn ten gevolge van orale mucositis belangrijk. Hier wordt in de [module Behandeling](#) op ingegaan.

Hieronder worden de verschillende aanbevelingen van mondzorg tijdens de behandeling toegelicht.

#### Vochtig en schoon houden van de mond

Het vochtig en schoon houden van de mond draagt bij aan de preventie van ernstige orale mucositis en infecties tijdens de therapie. De mondslijmvliezen dienen vochtig en schoon gehouden te worden door middel van regelmatig spoelen of sprayen met water of met fysiologisch zout. Dit is ook aangewezen na braken, vanwege de etsende werking van maagzuur op de slijmvliezen en gebitselementen. Uit patiëntenervaringen blijkt dat men het soms prettig vindt om koud water te drinken of om op ijsblokjes dan wel ijsschaafsel te zuigen. Speekselsubstituten kunnen klachten, veroorzaakt door een droge mond, verlichten. Ook is het van belang de lippen te verzorgen met vette zalf (vaseline), dit dient ná de radiotherapie aangebracht te worden. Tijdens radiotherapie mag er niets op de lippen zitten.

#### Tandplaque verwijderen

Patiënten dienen mondhygiënische instructie te krijgen gericht op het doelmatig, maar niet-traumatisch, verwijderen van tandplaque (zie bijlage 3). Wanneer patiënten niet in staat zijn zelf tandplaque te verwijderen, assisteert de verpleegkundige daarbij of neemt de handeling over van de patiënt. Als het verwijderen van tandplaque door middel van tandenpoetsen niet goed mogelijk is, is het raadzaam de hulp van de mondhygiënist in te roepen. Het gebruik van natte gazen kan nuttig zijn om ophoping van voedingsresten te voorkomen. Dit volstaat echter niet voor een adequate mondhygiëne. In het geval van algemene mondzorg bij patiënten zonder orale mucositis is het gebruik van een chloorhexidine mondspoeling of spray te overwegen [Løe 1970<sup>36</sup>, Lang 1986<sup>35</sup>]. Het is noodzakelijk dat de gekozen mondspoeling of spray geen alcohol bevat. Eventueel optredende bruine verkleuring aan het gebit kan na de therapie over het algemeen door een mondhygiënist worden verwijderd. Het gebruik van chloorhexidine wordt afgeraden als preventie of behandeling van orale mucositis.

Wanneer de patiënt gewend is interdentaal (tussen de gebitselementen) te reinigen (bijvoorbeeld met tandzijde, tandenstokers of borsteltjes) en dit kan doen zonder het tandvlees te beschadigen, dan vormt het geen bezwaar dit voort te zetten tijdens de behandeling, ook niet tijdens trombocytopenie. Wanneer patiënten zelden of nooit interdentaal reinigen, dan is het tandvlees tussen de gebitselementen waarschijnlijk ontstoken. In dit geval kan beter geen interdentaal reiniging plaatsvinden tijdens myelosuppressieve therapie. Prothesedragers dienen geïnformeerd te worden over het schoonhouden van de prothese.

#### Slijmvliesbeschadigingen voorkomen

Slijmvliesbeschadigingen bijvoorbeeld veroorzaakt door pittig, hard of heet voedsel, voedingsmiddelen die

erg zuur (bijvoorbeeld frisdranken en vruchtensappen) of (gedeeltelijke) tandprotheses dienen vermeden te worden. Het is raadzaam protheses 's nachts niet te dragen en bij orale mucositis ook overdag uit te laten.

### **Conclusies:**

Er zijn aanwijzingen dat mondzorg tijdens de behandeling met chemotherapie en/of radiotherapie gericht moet zijn op het schoon houden van het gebit, het schoon en vochtig houden van de mondslimvlies, het vermijden van ophoping van tandplaque en het vermijden van irritatie door bijvoorbeeld een prothese, orthodontische apparatuur of voedsel.

[Shih 2002<sup>65</sup>, Velthuisen 1993<sup>73</sup>]

## **Tandheelkundig professionals**

### ***Uitgangsvraag***

Wat is de rol van de tandheelkundig professional voor patiënten met hoofd-halstumoren tijdens de behandeling?

(Onder tandheelkundig professional wordt verstaan: kaakchirurg, tandarts of mondhygiënist.)

### ***Aanbevelingen***

Patiënten die bestraald worden in het hoofd-halsgebied dienen tijdens de therapie minimaal wekelijks gezien te worden door een tandheelkundig professional.

Patiënten met eigen (rest)dentitie die bestraald worden in het hoofd-halsgebied en waarbij de speekselklieren in het bestralingsveld liggen, dienen aanvullend fluoride te gebruiken, bij voorkeur met behulp van fluoridekappen. De fluoride moet neutraal zijn (natriumfluoride mondgel, neutraal 1% FNA).

Een volledige beschrijving van de mondzorg bij patiënten met hoofd-halskanker is opgenomen in de richtlijn Hoofd-halstumoren.

### ***Literatuurbespreking:***

Vrijwel alle patiënten die bestraald worden in het hoofd-halsgebied ontwikkelen ernstige orale mucositis. Afhankelijk van het bestralingsveld treden ook slikklachten op. Wanneer speekselklieren in het bestralingsveld liggen, is de speekselsecretie vaak tijdelijk verminderd en verandert het speeksel van samenstelling. Hierdoor zijn patiënten zeer gevoelig voor het ontwikkelen van bestralingscariës en orale infecties, zoals candidiasis [Kielbassa 2006<sup>29</sup>]. De patiënten moeten aanvullend fluoride gebruiken, bij voorkeur met behulp van fluoridekappen [Vissink 2003<sup>75</sup>]. De fluoride moet neutraal zijn (natriumfluoride mondgel, neutraal 1% FNA). Mogelijk hangen smaakveranderingen die bij deze patiënten vaak optreden niet alleen samen met de radiotherapie, maar ook met een tekort aan speeksel. Daarnaast kunnen de tanden en kiezen na radiotherapie gevoelig zijn voor koude en warmte. Een beperkte mondopening (trismus) treedt soms tijdens de radiotherapie of enige tijd daarna op bij patiënten waarbij de kauwspieren en/of het kaakgewricht in het bestralingsveld hebben gelegen. In dat geval is (preventieve) fysiotherapie geïndiceerd.

Meestal treedt er met de huidige bestralingstechnieken, zoals Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT), binnen één tot twee jaar na radiotherapie aanzienlijk herstel op van de speekselproductie [Nutting 2011<sup>138</sup>, Parliament 2011<sup>139</sup>, Vergeer 2009<sup>140</sup>].

### ***Overwegingen:***

Het is raadzaam dat patiënten die bestraald worden in het hoofd-halsgebied ook tijdens de behandeling ten minste wekelijks door een tandheelkundige professional worden gezien en indien nodig aanvullend worden behandeld.

## **Na behandeling**

### ***Literatuurbespreking:***

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op het subhoofdstuktitel.

## Chemotherapie: Tandheelkundig professionals

### ***Uitgangsvraag***

Wat is de rol van de tandheelkundig professional na de behandeling met chemotherapie?  
(Onder tandheelkundig professional wordt verstaan: kaakchirurg, tandarts of mondhygiënist.)

### ***Aanbevelingen***

Het belangrijkste doel van mondzorg na de behandeling met chemotherapie is de preventie van chronische orale complicaties.

De tandheelkundig professional en de hoofdbehandelaar lichten de patiënt in over de mogelijk te verwachten orale complicaties op lange termijn.

De tandheelkundig professional licht de eigen tandarts van de patiënt in over eventuele risico's bij de tandheelkundige behandeling en over het belang van preventieve maatregelen.

### **Overwegingen:**

Het belangrijkste doel van mondzorg na de behandeling tegen kanker is de preventie van chronische orale complicaties, zoals smaakveranderingen [Zheng 2002<sup>141</sup>] en droge mond [Bos-den Braber 2014<sup>142</sup>]. De tandheelkundig professional speelt in de follow-up een belangrijke rol. De patiënt dient geïnformeerd te worden over eventuele orale complicaties die op lange termijn kunnen optreden en het belang van preventieve maatregelen. De eigen tandarts dient informatie te ontvangen over eventuele risico's bij de tandheelkundige behandeling en over de noodzakelijke preventieve maatregelen.

## Radiotherapie: Tandheelkundig professionals

### ***Uitgangsvraag***

Wat is de rol van de tandheelkundig professional na de behandeling met radiotherapie?  
(Onder tandheelkundig professional wordt verstaan: kaakchirurg, tandarts of mondhygiënist.)

### ***Aanbevelingen***

Patiënten behandeld met radiotherapie in het hoofd-halsgebied dienen ook na de behandeling door de tandheelkundig professional frequent te worden gecontroleerd op orale complicaties. Invasieve ingrepen vinden plaats in overleg met de radiotherapeut vanwege het risico op osteoradionecrose en de eventueel benodigde preventieve maatregelen zoals antibioticaprofylaxe en/of hyperbare zuurstofbehandeling.

Patiënten met een (rest)dentitie waarbij de speekselklieren blijvend beschadigd zijn, dienen levenslang fluoride te gebruiken, bij voorkeur met behulp van fluoridekappen. De fluoride moet neutraal zijn (natriumfluoride mondgel, neutraal 1% FNA).

Een volledige beschrijving van de mondzorg bij patiënten met hoofd-halskanker is opgenomen in de richtlijn hoofd-halstumoren.

### **Literatuurbespreking:**

Patiënten die in het hoofd-halsgebied bestraald zijn, hebben een levenslang (verhoogd) risico op bestralingscariës, parodontitis en evenredig met de bestralingsdosis het optreden van osteoradionecrose [Vissink 2003<sup>74</sup>, Kielbassa 2006<sup>29</sup>]. Zij dienen frequent tandheelkundig gecontroleerd te worden en invasieve ingrepen in het bestraalde gebied dienen in overleg met de radiotherapeut plaats te vinden. Indien de speekselsecretie onvoldoende herstelt, dan dient bij patiënten met eigen dentitie fluoridegebruik levenslang te worden gecontinueerd. Nadat de behandeling met chemo- en/of radiotherapie is afgerond dienen gezondheidsprofessionals alert te zijn op recidieven van orale tumoren.

# Scoren orale mucositis

Het is voor de patiënt van belang dat orale mucositis in een vroeg stadium ontdekt wordt, zodat de ernst ervan beperkt kan worden door interventies vroegtijdig in te zetten [Quinn 2008<sup>137</sup>]. Scoren van de ernst van orale mucositis is hierbij een belangrijk onderdeel om zowel voor de patiënt als de verpleegkundige een uitgangssituatie vast te stellen en de effectiviteit van de mondzorg te kunnen vervolgen. De verpleegkundige voert daartoe een mondinspectie uit bij klinische patiënten. Bij patiënten die behandeld worden met radiotherapie wordt de mondinspectie uitgevoerd door de mondhygiënist (zie [module Mondzorg](#)). De bevindingen van de mondinspectie worden vastgelegd met een valide en betrouwbaar meetinstrument [Quinn 2008<sup>137</sup>, Potting 2004<sup>106</sup>].

## Definities

*Mondinspectie* geschiedt door het systematisch bekijken van de negen anatomische gebieden van de mond, het tandvlees, het gebit en de slijmvliezen (zie bijlage 4).

*Scoren* is het uitvoeren van mondinspectie en, afhankelijk van het gekozen meetinstrument, het vragen naar de aanwezigheid en ernst van subjectieve en functionele factoren. De bevindingen worden vastgelegd met behulp van een meetinstrument.

## Instrumenten

### ***Uitgangsvraag***

Welk instrument dient bij het bepalen van de ernst van orale mucositis te worden gebruikt?

### ***Aanbevelingen***

- Gebruik een valide, betrouwbaar, responsief en hanteerbaar instrument voor het scoren, passend bij het doel dat men heeft: het volgen van het verloop van orale mucositis, het bepalen van de noodzaak tot het ondernemen van acties of het doen van onderzoek.
- Bied de patiënt ook een zelfscore instrument aan, als die als goede aanvulling kan dienen op de andere instrumenten.
- Zorg voor een uitgangsscore, dus een score vóór het starten van de behandeling.
- Zorg voor regelmaat in het scoren, afhankelijk van de klinische dan wel poliklinische situatie van de patiënt en het risico voor het ontwikkelen van orale mucositis.
- Ga door met scoren tot de patiënt geheel hersteld is van eventuele orale mucositis.
- Noteer de score in de patiëntenrapportage.
- Integreer de pijnscore in de mucositisscore.
- Betrek fysieke symptomen in de mucosa en functionele symptomen maar ook subjectieve symptomen van orale mucositis in de beoordeling.
- Gebruik instrumenten die makkelijk te gebruiken en patiëntgericht zijn.
- Zorg voor training in het gebruik van instrumenten voor het scoren van orale mucositis.

Indien al wordt gewerkt met een valide en betrouwbaar instrument voor het scoren van orale mucositis: handhaaf dit instrument.

Indien nog geen instrument in gebruik is voor het scoren van orale mucositis: kies een instrument (zie bijlage 5 en bijlage 6) aan de hand van de vier criteria validiteit, betrouwbaarheid, responsiviteit en hanteerbaarheid. Welk instrument het beste gebruikt kan worden hangt af van de omstandigheden en het doel van het scoren.

Meet pijn met behulp van een Numeric Rating Scale (NRS) (bijvoorbeeld de VAS (Visual Analogue Scale)) aanvullend aan het gebruik van een instrument voor het scoren van orale mucositis.

Volg voor het meten en de vroege herkenning van pijn de aanbevelingen zoals die beschreven staan in de module Behandeling en zie ook de richtlijn Pijn bij kanker.

Er is meer onderzoek nodig naar welk instrument het beste gebruikt kan worden voor het scoren van orale mucositis.

**Literatuurbespreking:**

Een goed meetinstrument dient aan verschillende criteria te voldoen. Volgens Potting is het noodzakelijk dat een meetinstrument valide, betrouwbaar, responsief en hanteerbaar is [Potting 2004<sup>106</sup>]. Validiteit geeft aan of het instrument daadwerkelijk meet wat het moet meten. Betrouwbaarheid houdt in dat verschillende personen met behulp van het instrument tot dezelfde uitkomst komen of dat dezelfde persoon een bepaalde mondstatus steeds dezelfde score geeft. Omdat verandering van het mondslijmvlies in de tijd opgemerkt moet worden, is de mate van responsiviteit van belang. Responsiviteit verwijst naar de mate waarin een meetinstrument in staat is om klinisch relevante veranderingen te herkennen en weer te geven. Tot slot is het belangrijk dat het instrument gemakkelijk hanteerbaar is. Dit houdt in dat het meetinstrument toepasbaar is in de praktijk [Potting 2004<sup>106</sup>].

Potting en Van Achterberg beschrijven 21 instrumenten voor het scoren van orale mucositis [Potting 2004<sup>106</sup>]. Uit de review blijkt dat er een grote diversiteit is aan items die in de verschillende instrumenten gebruikt worden. Objectieve veranderingen, subjectieve veranderingen en functionele veranderingen worden door elkaar gebruikt. De meest voorkomende items zijn: kleur, laesies, oedeem, pijn en het niet kunnen kauwen en slikken.

Er is gekeken of de 21 instrumenten voldoen aan de vier criteria; hanteerbaarheid, betrouwbaarheid, responsiviteit en validiteit. Uit de review blijkt dat één van de onderzochte meetinstrumenten volledig voldoet aan deze criteria. Dit is de Orale Mucositis Index-20 (OMI-20) van McGuire [McGuire 2002<sup>95</sup>], zie bijlage 5 en bijlage 6. Van de meeste instrumenten is slechts van enkele criteria bekend of ze eraan voldoen.

Het mucositis scoringsysteem van de World Health Organization (WHO) was een van de meest gebruikte instrumenten voor het scoren van orale mucositis en werd met name in medische studies gebruikt. De scoringsmethode, van 0 tot en met 4, is gericht op de klinische lokale mucositis tekenen; kleur, ulceraties, pseudomembranen (uitzetting van de slijmvliezen die op membranen lijken) en al dan niet kunnen eten. Dit instrument van de WHO is geschikt voor algemeen wetenschappelijk onderzoek waar mucositis een rol speelt, maar voor specifiek onderzoek en de klinische praktijk is het soms beperkt, omdat andere aspecten zoals pijn en kwaliteit van leven niet gemeten worden [Spijkervet 1989<sup>101</sup>]. Tegenwoordig wordt voor klinische studies gebruik gemaakt van het geïntegreerde Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-systeem, waarin bijwerkingen van alle oncologische behandelingen zijn verwerkt. Bij trials in de oncologie moet ten minste gescoord worden volgens dit systeem en mag dit aangevuld worden met andere scoresystemen.

De algemene patiëntervaringen worden van steeds groter belang, ook bij het afnemen van de mondscore. Zelfscore-instrumenten zijn in ontwikkeling, nog niet veelvuldig in gebruik, maar kunnen een signalerende functie hebben in de ontwikkeling van mucositis of andere klachten van het mondslijmvlies, zowel binnen de radiotherapie [Cooperstein 2012<sup>143</sup>] als de chemotherapie [Stiff 2006<sup>146</sup>, Kushner 2008<sup>145</sup>, Gussgard 2014<sup>144</sup>]. De Oral Mucositis Daily Questionnaire (OMDQ) is een betrouwbaar, valide, responsief en goed hanteerbaar instrument en is vertaald in het Nederlands. Het richt zich op de beperkingen wat betreft slikken, drinken, eten, praten en slapen en de pijnlijkheid hierbij van mond en keel [Stiff 2006<sup>146</sup>]. Dit zijn duidelijk aspecten die door de patiënt zelf goed gescoord kunnen worden.

**Conclusies:**

Van de gevonden meetinstrumenten voldoet er één aan de vier kwaliteitseisen van validiteit, betrouwbaarheid, responsiviteit en hanteerbaarheid: de OMI-20. De meeste instrumenten zijn niet goed hanteerbaar. Van de meeste instrumenten is slechts van enkele criteria bekend of ze eraan voldoen. [Potting 2004<sup>106</sup>]

Een zelfscore instrument kan dienen als een aanvulling op de andere instrumenten. [Gussgard 2014<sup>144</sup>]

**Overwegingen:**

De meest gebruikte instrumenten op dit moment in Nederland zijn;

- Binnen de chemotherapie-setting: World Health Organization Grading of Mucositis (WHO), Oral Assessment Guide (OAG), Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS)
- Binnen de radiotherapie-setting: Common Terminology Criteria for Adverse Events versie 4

(CTCAE-vs4).

Naast het gebruik van een instrument voor het scoren van orale mucositis dient aanvullend pijn gescoord te worden. Dit kan door middel van een Numeric Rating Scale (NRS) (bijvoorbeeld de VAS (Visual Analogue Scale)). Hierdoor wordt optimale pijnbestrijding bij orale mucositis mogelijk gemaakt.

De expertgroep is van mening dat de OMAS goed hanteerbaar is [Sonis 1999<sup>99</sup>]. Dit instrument scoort op een vergelijkbare manier als de OMI-20. De expertgroep is van mening dat dit instrument om deze reden ook voldoet aan alle vier de criteria; hanteerbaarheid, betrouwbaarheid, responsiviteit en validiteit. De expertgroep vindt de Oral Cavity Assessment Form (OCAF) niet hanteerbaar, omdat dit instrument of een artikel over het toepassen ervan heel moeilijk te vinden is.

In aanvulling op de instrumenten uit de review noemen de experts de [Common Terminology Criteria for Adverse Events](#) (CTCAE) (versie 4.0) ontwikkeld door het National Cancer Institute (NCI). Het is een instrument om bijwerkingen in de brede zin te inventariseren en het is een alom gebruikt instrument in veel verschillende oncologische onderzoeks- en vakgebieden zoals de radiotherapie, chemotherapie en de stamceltransplantatie. Het bestaat uit 26 verschillende systeem- en orgaangebieden waarbij orale mucositis valt onder de gastrointestinale bijwerkingen. De versie voor patiënten die met radiotherapie behandeld worden is gebaseerd op uitsluitend objectieve bevindingen (pijn en voedingsinname) (zie ook bijlage 5 en bijlage 6).

De expertgroep is van mening dat er geen specifiek instrument kan worden aanbevolen. Er is meer onderzoek nodig naar welk instrument het beste gebruikt kan worden voor het scoren van orale mucositis. Het belangrijkste is dát er wordt gescoord, de frequentie is afhankelijk van de situatie en het instrument dat men gebruikt. Indien er in een instelling al gescoord wordt, kan het reeds gebruikte instrument worden gehandhaafd. Bij de keuze van een nieuw meetinstrument moet rekening gehouden worden met de validiteit, betrouwbaarheid, responsiviteit en hanteerbaarheid. Bij het bepalen van de hanteerbaarheid dient er gelet te worden op:

- belasting voor de patiënt
- belasting voor de uitvoerende
- aantal en soort hulpmiddelen, dat nodig is voor de meting
- moeilijkheid van het zichtbaar maken van het eindresultaat van de meting
- de helderheid van de omschreven items [Potting 2006<sup>57</sup>]

Tot slot moet er bij de keuze van een meetinstrument rekening gehouden worden met het doel waarvoor het instrument ontwikkeld is. Doelen kunnen bijvoorbeeld wetenschappelijk onderzoek zijn of het in kaart brengen van toxiciteit. Vaak zijn instrumenten vanuit en voor een specifieke discipline ontwikkeld, bijvoorbeeld radiotherapie of tandheelkunde [Potting 2006<sup>57</sup>]. In de bijlagen zijn (beschrijvingen van) meetinstrumenten waarvoor de experts enige voorkeur hebben, opgenomen (zie bijlage 5 en bijlage 6).

## Frequentie

### ***Uitgangsvraag***

Hoe vaak dient bij patiënten de ernst van orale mucositis te worden bepaald?

### ***Aanbevelingen***

Klinische situatie	Scor één maal daags
Polikliniek, dagbehandeling en tijdens radiotherapie	Screen op mogelijke aanwezigheid van orale mucositis (en andere orale complicaties) door het uitvoeren van mondinspectie tijdens ieder controlebezoek van de patiënt met risico op langdurige klachten (patiënten met hoofd-halskanker en ontvangers van een hematopoëtische stamceltransplantatie).
Follow up (na chemo- en/of radiotherapie)	Screen op mogelijke aanwezigheid van orale mucositis (en andere orale complicaties) door het uitvoeren van mondinspectie tijdens ieder controlebezoek van de patiënt

met risico op langdurige klachten (patiënten met hoofd-halskanker en ontvangers van een hematopoïetische stamceltransplantatie). Scoor de mond indien veranderingen van het mondslijmvlies zichtbaar zijn.
---

**Literatuurbespreking:**

Bij het literatuuronderzoek dat is uitgevoerd in 2007 is geen literatuur gevonden dat antwoord geeft op de vraag hoe vaak bij patiënten een mondscore bepaald dient te worden.

In de studie van Quinn wordt gesteld dat één maal daags scoren te verantwoorden is [Quinn 2008<sup>147</sup>].

**Conclusies:**

Er is geen bewijs over hoe vaak de mond gescoord dient te worden bij patiënten die worden behandeld met systemisch toegediende chemotherapie of radiotherapie in het hoofd-halsgebied.

**Overwegingen:**

In de systematische review van Potting is de aanbeveling opgenomen dat er tijdens behandeling tegen kanker dagelijks op orale mucositis gescoord dient te worden met behulp van een instrument [Potting 2004<sup>106</sup>]. De experts zijn ook van mening dat dagelijks scoren wenselijk is. Patiëntencontact kan echter niet dagelijks gegarandeerd worden voor patiënten die onder behandeling zijn middels dagbehandeling, polikliniek of radiotherapie-afdeling. De expertgroep is daarom van mening dat de frequentie, waarmee de mondscore bij patiënten met kanker uitgevoerd dient te worden, afhankelijk is van de situatie.

# Preventie

## ***Inleiding***

Het geheel voorkómen van (het ontstaan van) orale mucositis is niet of slechts zeer beperkt mogelijk. Het is wel mogelijk de ernst en de duur van de mucositis te beperken. Bij de preventie van ernstige orale mucositis spelen het geven van voorlichting aan de patiënt en een juiste mondverzorging een belangrijke rol (zie [module Mondzorg](#)). Deze module gaat in op wetenschappelijk onderzoek naar interventies die mogelijk een rol spelen in de preventie van orale mucositis. Zo vindt er onderzoek plaats naar medicamenteuze interventies. Daarnaast komt er steeds meer aandacht voor mogelijke effecten van niet-medicamenteuze interventies en voor lasertherapie. Ondanks dat er naar veel verschillende interventies onderzoek wordt gedaan, zijn er maar heel weinig interventies waarvoor voldoende bewijs is om uitspraken over de effectiviteit ervan te kunnen doen.

## Geïnccludeerde reviews

Met betrekking tot preventieve interventies zijn er zeven reviews geïnccludeerd [Worthington 2006<sup>80</sup>, Sutherland 2001<sup>70</sup>, Potting 2003<sup>56</sup>, Bensadoun 2006<sup>3</sup>, Donnelly 2003<sup>14</sup>, Migliorati 2006<sup>44</sup>] (zie bijlage 8). Drie reviews [Worthington 2006<sup>80</sup>, Sutherland 2001<sup>70</sup>, Potting 2003<sup>56</sup>] evalueren de effectiviteit van verschillende, voornamelijk medicamenteuze, interventies die zijn toegepast ter preventie van orale mucositis bij patiënten met kanker. Eén review onderzoekt de mogelijk preventieve werking van amifostine [Bensadoun 2006<sup>3</sup>] en één review de mogelijk preventieve werking van antimicrobiële middelen [Donnelly 2003<sup>14</sup>]. Twee andere reviews onderzoeken de preventieve werking van niet-medicamenteuze interventies: natuurlijke (alternatieve) middelen, ijsschaafsel, laserbehandeling [Migliorati 2006<sup>44</sup>] en mondzorg.

Van de zeven geïnccludeerde reviews richten de meeste zich op studies die uitgevoerd zijn bij patiënten die worden behandeld met chemotherapie, met radiotherapie in het hoofd-halsgebied of met beide therapieën. Studies waarin de patiënten een hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT) krijgen werden ook meegenomen. Sutherland heeft alleen studies geïnccludeerd die bij patiënten met hoofd-halskanker zijn uitgevoerd [Sutherland 2001<sup>70</sup>]. Potting heeft alleen studies geïnccludeerd waar patiënten aan deelnamen die behandeld werden met chemotherapie [Potting 2003<sup>56</sup>].

## Update 2015

De Cochrane review van Worthington uit 2006 is in 2011 herzien [Worthington 2011<sup>149</sup>]. De Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC/ISOO Mucositis Study Group) heeft de 'Clinical Practice Guidelines for mucositis' in 2014 herzien [Lalla 2014<sup>148</sup>]. In de review van Lalla werd een systematisch literatuuronderzoek gedaan om relevante artikelen te identificeren die op vooraf bepaalde inclusie/exclusiecriteria werden geselecteerd. Elk artikel werd onafhankelijk beoordeeld door twee reviewers. De studies werden beoordeeld op kwaliteit met behulp van de kwaliteitscriteria van Hadorn [Hadorn 1996<sup>116</sup>]. Vervolgens werd de kwaliteit voor elke interventie in elke behandeling bepaald met behulp van de criteria van Somerfield [Somerfield 2000<sup>121</sup>]. In de review worden aanbevelingen geformuleerd op basis van het niveau van bewijs met drie mogelijke bepalingen: aanbeveling, suggestie, of geen richtlijn mogelijk voor een specifieke interventie in een specifieke groep patiënten.

## Uitkomstmaten

Preventie van orale mucositis richt zich met name op secundaire preventie, oftewel het voorkomen van de ernstige vormen van mucositis en het zoveel mogelijk beperken van de duur van de mucositis. De bepaling van de meest waardevolle uitkomstmaten bij preventieve interventies door de experts staat reeds beschreven in de [module Mondzorg](#).

De expertgroep is van mening dat de belangrijkste uitkomstmaten bij de preventie van orale mucositis zijn (in volgorde van belangrijkheid):

1. Ernst orale mucositis door de zorgverlener bepaald (WHO-graad 0-2 versus 3+)
2. Ernst orale mucositis door de patiënt bepaald (WHO-graad 0-2 versus 3+)
3. Duur orale mucositis

## **Zinvolle interventies**

### ***Uitgangsvraag***

Welke interventies dienen te worden ingezet voor de preventie van orale mucositis?

### **Aanbevelingen**

Geef alle patiënten die worden behandeld met een bolus fluorouracil (5-FU®) of een hoge dosis melfalan vanaf vijf minuten voor aanvang van de behandeling tot in totaal dertig minuten ijs-schaafsel in de mond. Geef nieuw ijs wanneer het tussentijds smelt.

Overleg met de patiënt of deze met de therapie instemt.

Deze aanbeveling geldt niet indien er sprake is van leukemische infiltratie in het tandvlees.

Overweeg om keratinocyte growth factor-1 (KGF-1/palifermine) te gebruiken bij de preventie van orale mucositis bij patiënten die behandeld worden met myeloablatieve hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT).

Gebruik geen palifermine bij patiënten die worden behandeld met een hoge dosis melfalan voor een autologe stamceltransplantatie.

Overweeg bij patiënten, die hoge dosis chemotherapie voor HSCT met of zonder radiotherapie krijgen, om low level lasertherapie (LLLT) (golflengte 650 nm power van 40mW, en elke cm<sup>2</sup> behandeld in de aanbevolen tijd met een weefsel energie dosis van 2J/cm<sup>2</sup>) te gebruiken voor de preventie van orale mucositis.

Overweeg bij patiënten met hoofd-halskanker, die worden behandeld met radiotherapie zonder chemotherapie, om LLLT (golflengte rond 632.8nm) te gebruiken in de preventie van orale mucositis.

### **Literatuurbespreking:**

#### Ijs-schaafsel (cryotherapie)

In de review van Worthington zijn drie RCT's geïnccludeerd, die onderzoeken of ijs-schaafsel in de mond een preventief effect op orale mucositis heeft [Worthington 2006<sup>80</sup>]. Vermoed wordt dat door ijs in de mond te houden (cryotherapie) er lokaal vasoconstrictie optreedt, waardoor de chemotherapeutische stoffen in minder grote hoeveelheden het mondweefsel bereiken. Twee studies met in totaal 138 patiënten onderzochten het effect van dertig minuten ijs in de mond. De ene studie richtte zich specifiek op patiënten met darmkanker, de andere studie richtte zich op een bredere groep patiënten die kanker aan het spijsverteringsstelsel of prostaatkanker hadden. De patiënten werden behandeld met bolus fluorouracil (5-FU®). Vijf minuten voor aanvang van de chemotherapie kregen de patiënten ijs-schaafsel en dit hielden zij dertig minuten in de mond. Als het ijs smolt, werd dit aangevuld met nieuw ijs. De twee studies laten zien dat ijs-schaafsel in de mond significant bijdraagt aan de preventie van ernstige orale mucositis (WHO-graad 3+). De derde RCT onderzocht of het effect van ijs-schaafsel groter is, wanneer het ijs zestig minuten in de mond wordt gehouden, in plaats van dertig minuten. De 178 patiënten werden behandeld met bolus fluorouracil chemotherapie. Er werden geen significante verschillen gevonden voor de uitkomstmaat ernst orale mucositis (WHO-graad 0-2 versus 3+).

Migliorati (2006) geeft aan dat de effectiviteit van ijs-schaafsel in de preventie van ernstige orale mucositis is aangetoond [Migliorati 2006<sup>44</sup>]. Migliorati wijst erop dat dit effect alleen geldt voor patiënten die worden behandeld met bolus fluorouracil of met andere chemotherapieën waarvan de toegediende stoffen een korte serum halfwaardetijd hebben, bijvoorbeeld edatrexaat. Patiënten, die worden behandeld met continue infusie van fluorouracil of met chemotherapeutische middelen met een lange serum halfwaardetijd, zoals methotrexaat en doxorubicine, hebben geen baat bij ijs-schaafsel in de mond. Verder treedt bij patiënten, die hoge dosis melfalan krijgen, als onderdeel van de hematopoïetische stamceltransplantatie, minder ernstige orale mucositis op, als zij ijs-schaafsel in de mond krijgen. Migliorati baseert dit op twee prospectieve onderzoeken van respectievelijk 18 en 35 patiënten [Migliorati 2006<sup>44</sup>].

Lokaal koelen van de mond (cryotherapie) door het zuigen op ijsklontjes of ijs-schaafsel veroorzaakt vasoconstrictie, waardoor de doorbloeding van het epitheel afneemt. Hierdoor wordt lokaal de dosis cytostatica verlaagd en neemt de cellulaire schade van het slijmvlies af. Dit resulteert in minder ernstige en minder langdurige mucositis. Een positief effect van het gebruik van cryotherapie bij mucositis is alleen aangetoond bij patiënten die behandeld worden met bolus 5-fluorouridine (5-FU) of andere chemotherapeutica met een korte halfwaardetijd. Ook is in een onderzoek aangetoond dat patiënten die een hoge dosis melfalan krijgen, als onderdeel van een hematopoïetische stamceltransplantatie, minder vaak en minder ernstige mucositis ontwikkelen als lokale koeling wordt toegepast [Stokman 2009<sup>155</sup>]. In de review van Worthington zijn vier RCT's geïnccludeerd [Worthington 2011<sup>156</sup>]. De conclusies en aanbevelingen zijn niet veranderd ten opzichte van de review van 2006.

Een MASCC/ISOO Mucositis Study Group-review onderzocht 22 klinische studies en twee meta-analyses

[Peterson 2013<sup>157</sup>]. Het gevonden bewijs ondersteunt het gebruik van cryotherapie voor de preventie van orale mucositis bij patiënten die behandeld worden met 5-FU chemotherapie of met een hoge dosis melfalan (200mg/m<sup>2</sup>). De resultaten van deze studies moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd omdat een goede controle groep ontbreekt. Nieuw onderzoek is niet mogelijk gezien de medische ethische aspecten waardoor deze studie niet opnieuw dubbelblind gerandomiseerd kan worden uitgevoerd.

#### Palifermine (keratinocyte growth factor-1)

Zowel de review van de MASCC/ISOO Mucositis Study Group [Raber-Durlacher 2013<sup>158</sup>] als de Cochrane review bevelen het gebruik van keratinocyte growth factor-1 (KGF-1/ palifermine) palifermine aan in de preventie van orale mucositis bij patiënten die behandeld worden met hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT) [Worthington 2011<sup>156</sup>]. Dit op basis van één RCT die in de reviews werd geïnccludeerd [Spielberger 2004<sup>154</sup>]. Blijlevens toont in een RCT aan dat palifermine geen effect had op de ernst van orale mucositis bij patiënten die behandeld werden met een hoge dosis melfalan voor een autologe stamceltransplantatie [Blijlevens 2013<sup>159</sup>].

#### Low level lasertherapie

De MASCC/ISOO Mucositis Study Group reviewde 24 studies die het gebruik van laser- of andere lichttherapie voor orale mucositis evalueren [Migliorati 2013<sup>160</sup>]. In deze review werden op basis van het bewijsmateriaal twee aanbevelingen geformuleerd.

Eén aanbeveling ten gunste van low level lasertherapie (LLLT) (golflengte 650 nm power van 40mW, en elke cm<sup>2</sup> behandeld in de aanbevolen tijd met een weefsel energie dosis van 2J/cm<sup>2</sup>) voor de preventie van orale mucositis bij patiënten die hoge-dosischemotherapie voor HSCT met of zonder radiotherapie kregen. De tweede aanbeveling voor LLLT (golflengte rond 632.8nm) voor de preventie van orale mucositis bij patiënten met hoofd-halskanker die worden behandeld met radiotherapie zonder chemotherapie. De review stelt dat er geen aanbeveling mogelijk is met betrekking tot het gebruik van LLLT bij andere behandelingen dan een HSCT en de behandeling van hoofd-halskanker of andere soorten lichttherapieën zoals lichtgevende dioden, omdat hier geen studies naar zijn gedaan [Migliorati 2013<sup>160</sup>]. Er is meer onderzoek nodig naar optimale laserparameters voor de preventie van mucositis en de daarmee geassocieerde pijn bij verschillende soorten kankerbehandelingen en patiëntengroepen.

#### Benzydamine

De MASCC/ISOO Mucositis Study Group beveelt aan om benzydamine als mondspoelmiddel te gebruiken ter preventie van orale mucositis bij patiënten met hoofd-halskanker die behandeld worden met laaggedoseerde radiotherapie (tot 50 Gy) zonder chemotherapie [Nicolatou-Galitis 2013<sup>161</sup>]. Deze aanbeveling is op basis van zes studies geformuleerd. Er werden bij de patiënten minder roodheid en lesies gezien en patiënten hadden minder pijn en daardoor ook minder pijnstillers nodig.

#### **Conclusies:**

Het is aangetoond dat ijschaafsel in de mond (dertig minuten) bijdraagt aan de preventie van ernstige orale mucositis (WHO-graad 3+) bij patiënten die worden behandeld met bolus fluorouracil chemotherapie. Dit geldt ook voor andere chemotherapeutische stoffen met korte serum halfwaardetijden. [Peterson 2013<sup>157</sup>].

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten, die hoge dosis melfalan krijgen als onderdeel van een hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT), ijschaafsel in de mond positief bijdraagt aan de preventie van ernstige orale mucositis. [Migliorati 2006<sup>44</sup>]

Er is onvoldoende bewijs om te kunnen ondersteunen of verwerpen dat zestig minuten ijschaafsel in de mond effectiever is dan dertig minuten. [Worthington 2006<sup>30</sup>]

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten, die behandeld worden met een myeloablatieve HSCT met radiotherapie in het conditioneringsschema, het gebruik van keratinocyte growth factor-1 (KGF-1/ palifermine) een preventieve werking heeft op de ernst van orale mucositis. [Raber-Durlacher 2013<sup>158</sup>, Worthington 2011<sup>156</sup>, Spielberger 2004<sup>154</sup>]

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten, die behandeld worden met een hoge dosis melfalan voor een autologe stamceltransplantatie, palifermine geen effect heeft op de ernst van orale mucositis. [Blijlevens 2013<sup>159</sup>]

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten, die hoge-dosischemotherapie voor HSCT met of zonder radiotherapie krijgen, LLLT (golflengte 650 nm power van 40mW, en elke cm<sup>2</sup> behandeld in de aanbevolen tijd met een weefsel energie dosis van 2J/cm<sup>2</sup>) een preventieve werking heeft op de ernst van orale mucositis.

[Migliorati 2013<sup>160</sup>]

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met hoofd-halskanker, die worden behandeld met radiotherapie zonder chemotherapie, low level lasertherapie (LLLT) (golflengte rond 632.8 nm) een preventieve werking heeft op de ernst van orale mucositis.

[Migliorati 2013<sup>160</sup>]

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met hoofd-halskanker, die behandeld worden met laaggedoseerde radiotherapie (tot 50 Gy) zonder chemotherapie, benzydamine een preventieve werking heeft op de ernst van orale mucositis.

[Nicolatou-Galitis 2013<sup>161</sup>]

### **Overwegingen:**

Ijsschaafsel is een simpele, niet dure en niet-toxische interventie [Migliorati 2006<sup>44</sup>]. De expertgroep is van mening dat ijsschaafsel in de mond alléén zinvol is bij patiënten die worden behandeld met hoge dosis bolus fluorouracil, edatrexaat of melfalan. Dit geldt echter niet, wanneer er sprake is van leukemische infiltratie in het tandvlees. Uit onderzoek blijkt dat patiënten ijs in de mond niet als onaangenaam ervaren en het goed vol kunnen houden [Geuke 2014<sup>151</sup>]. De wijze van gebruik van ijsschaafsel zal afhankelijk zijn van de ziekenhuisregels met betrekking tot hygiëne.

Benzydamine is in Nederland niet geregistreerd voor het gebruik bij orale mucositis.

## **Niet-zinnige interventies**

### ***Uitgangsvraag***

Welke interventies zijn niet zinvol bij de preventie en de behandeling van orale mucositis?

### ***Aanbevelingen***

Af te raden interventies zijn:

- amifostine
- chloorhexidine
- povidon jodium
- waterstofperoxide
- PTA (polymyxin, tobramycin, amphotericinB) en BCoG (bacitracin, clotrimazole, gentamicine) antimicrobiële zuigtabletten en PTA-pasta
- iseganan antibiotisch mondspoelmiddel
- sucralfaat
- glutamine
- granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor mondspoelmiddel (GM-CSF)
- misoprostol
- pentoxifylline
- pilocarpine

Specifieke formulering van aanbevelingen van de bovenstaande af te raden interventies:

#### Amifostine

Het toedienen van amifostine ter preventie van ernstige orale mucositis wordt vanwege ernstige bijwerkingen afgeraden.

#### Chloorhexidine

Bij patiënten, die behandeld worden met chemotherapie of radiotherapie, wordt het gebruiken van chloorhexidine ter preventie van ernstige orale mucositis afgeraden.

Bij patiënten die chemotherapie krijgen, wordt het gebruiken van de combinatie van chloorhexidine,

nystatine en povidon jodium ter preventie van ernstige orale mucositis afgeraden.

#### Povidon jodium

Bij patiënten met hoofd-halskanker, die worden behandeld met radiotherapie (al dan niet gecombineerd met chemotherapie), wordt het gebruik van povidon jodiumoplossing ter vermindering van de ernst en duur van orale mucositis afgeraden.

#### Waterstofperoxide

Bij patiënten waarbij de mond of keel wordt behandeld met radiotherapie wordt het gebruik van waterstofperoxide ter preventie van ernstige orale mucositis afgeraden.

### **Literatuurbespreking:**

#### Amifostine

De review van Worthington 2006 heeft zeven RCT's geïnccludeerd met betrekking tot amifostine [Worthington 2006<sup>30</sup>]. Deze RCT's bestudeerden in totaal 514 patiënten met hoofd-halskanker die werden behandeld met chemo- en radiotherapie. De meta-analyse van zes studies toont een significant preventief effect van amifostine op ernstige orale mucositis (WHO-graad 3+). Vijf studies onderzochten verschillende mogelijke bijwerkingen. In de interventiegroep van één studie kwam significant meer braken voor. In alle andere studies werden geen extra bijwerkingen gerapporteerd.

De review van Bensadoun heeft 13 studies geïnccludeerd die onderzoeken of amifostine een preventief effect op orale mucositis heeft [Bensadoun 2006<sup>3</sup>]. Eén onderzoek bestudeerde dit effect bij patiënten met hoofd-halskanker die worden behandeld met radiotherapie. Dit onderzoek is ook door Worthington [Worthington 2006<sup>30</sup>] geïnccludeerd en geeft geen significant positieve effecten weer van amifostine. Zes onderzoeken bestuderen het effect van amifostine bij patiënten met hoofd-halskanker die worden behandeld met chemotherapie en radiotherapie: in twee studies was er een significante vermindering van het aantal patiënten met orale mucositis graad 3+ en een significante verkorting van de duur van orale mucositis graad 3+. De andere vier studies tonen geen significante effecten ten aanzien van de ernst van orale mucositis. De andere zes onderzoeken die door Bensadoun geïnccludeerd zijn, zijn uitgevoerd bij patiënten met hematologische ziekten die een hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT) ontvangen. Er zijn geen significante effecten van amifostine op ernstige orale mucositis.

#### Chloorhexidine

Donnelly heeft 15 studies met betrekking tot chloorhexidine en orale mucositis bij volwassenen geïnccludeerd [Donnelly 2003<sup>14</sup>]. De review van Worthington heeft zeven RCT's met betrekking tot chloorhexidine geïnccludeerd [Worthington 2006<sup>80</sup>]. Het voert te ver om hier op al deze resultaten in te gaan. De resultaten zijn in detail beschreven in de bijlagen (zie bijlage 10). De algemene conclusie is dat chloorhexidine geen effect heeft op de ernst en de duur van orale mucositis.

#### Povidon jodium

De systematische review heeft één RCT opgeleverd waarin het antimicrobiële middel povidon jodium is onderzocht. Deze RCT is geïnccludeerd door Donnelly, Potting, Worthington en Sutherland [Donnelly 2003<sup>14</sup>, Potting 2003<sup>56</sup>, Worthington 2006<sup>80</sup>, Sutherland 2001<sup>70</sup>]. Uit de studie blijkt een significant preventief effect op het ontstaan van orale mucositis en op het ontwikkelen van ernstige orale mucositis. Verder was de duur van de orale mucositis significant korter. De uitkomsten van deze studie moeten echter met grote voorzichtigheid worden geïnterpreteerd omdat in deze gedateerde studie een zeer kleine onderzoekspopulatie is geïnccludeerd en de methodologische kwaliteit van de studie erg laag is.

#### Waterstofperoxide

Er is één RCT geïnccludeerd die het effect van waterstofperoxide op orale mucositis onderzoekt. Deze studie is door zowel Sutherland als Potting geïnccludeerd [Sutherland 2001<sup>70</sup>, Potting 2003<sup>56</sup>]. De studie bestaat uit 40 patiënten waarvan meer dan 50% van de mond of keel wordt behandeld met radiotherapie. De controlegroep kreeg 0,9% NaCl-oplossing. De review van Sutherland [Sutherland 2001<sup>70</sup>] richt zich op het effect van waterstofperoxide op het optreden van ernstige orale mucositis: er is geen significant effect. De review van Potting bekijkt het effect op de gemiddelde ernst van orale mucositis: door het gebruik van waterstofperoxide is de gemiddelde ernst van orale mucositis significant hoger dan wanneer een 0.9 % NaCl-oplossing wordt gebruikt. De mucositiscore is zowel door verpleegkundigen als door de patiënten zelf bepaald. Bovendien kreeg de waterstofperoxidegroep 3,5 dag eerder last van mucositis.

### Overige niet-zinnige interventies

Op basis van sterk bewijs waarbij wordt aangetoond dat er geen effect is, wordt aanbevolen om voor de preventie van orale mucositis bij patiënten met hoofd-halskanker de volgende middelen niet te gebruiken: PTA (polymyxin, tobramycin, amphotericinB), BCoG (bacitracin, clotrimazole, gentamicine) antimicrobiële zuigtabletten en PTA-pasta [Saunders 2013<sup>162</sup>].

In de review van Saunders zijn omtrent deze middelen zes artikelen geïnccludeerd, waarvan vier geen effect toonden. Bij de andere twee oudere studies werd enig effect aangetoond na een tweede analyse.

Twee grote studies toonden aan dat iseganan geen effect heeft op de preventie van orale mucositis bij patiënten die een hematopoïetische stamceltransplantatie ondergaan (HSCT) en patiënten met een hoofd-halstumor [Saunders 2013<sup>162</sup>].

Achttien van de twintig studies, onderzocht door de MASCC/ISOO Mucositis Study Group, toonden geen effect aan van sucralfate in de preventie van orale mucositis bij patiënten die werden behandeld voor hematologische kanker en patiënten met hoofd-halstumoren [Saunders 2013<sup>162</sup>].

De MASCC/ISOO Mucositis Study Group beveelt op basis van 20 studies aan om glutamine (intraveneus, oraal, parenteraal of als mondspoelmiddel) niet te gebruiken voor de preventie van orale mucositis bij patiënten met hoofd-halstumoren die met chemotherapie behandeld worden of een combinatie chemo/radiotherapie en patiënten die behandeld worden met HSCT [Yarom 2013<sup>163</sup>].

De MASCC/ISOO Mucositis Study Group voerde een review uit, waarin dertien studies werden geïnccludeerd die granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor mondspoelmiddel (GM-CSF) onderzochten [Raber-Durlacher 2013<sup>158</sup>]. Op basis daarvan suggereert de MASCC/ISOO Mucositis Study Group om GM-CSF-mondspoelmiddel niet te gebruiken ter preventie van orale mucositis. De kwaliteit van alle geïnccludeerde studies was laag.

De MASCC/ISOO Mucositis Study Group suggereert om misoprosol niet te gebruiken ter preventie van orale mucositis bij patiënt die behandeld worden met radiotherapie voor hoofd-halskanker [Nicolatou-Galitis 2013<sup>161</sup>]. Deze aanbeveling is gebaseerd op twee studies van lage kwaliteit.

De MASCC/ISOO Mucositis Study Group suggereert om orale pentoxifyline niet te gebruiken ter preventie van orale mucositis bij patiënt die een HSCT ondergaan [Jensen 2013<sup>164</sup>]. Dit op basis van vier studies waarbij geen effect gezien werd van pentoxifyline.

De MASCC/ISOO Mucositis Study Group suggereert om orale pilocarpine niet te gebruiken voor de preventie van orale mucositis bij patiënten met hoofd-halskanker die behandeld worden met radiotherapie, dit op basis van vier studies die geen effect aantoonden [Jensen 2013<sup>164</sup>].

### **Conclusies:**

#### Amifostine

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met hoofd-halskanker, die worden behandeld met chemotherapie of radiotherapie, amifostine een preventief effect heeft op het ontwikkelen van ernstige orale mucositis (WHO-graad 3+).

[Worthington 2006<sup>30</sup>]

Er is onvoldoende bewijs om te kunnen ondersteunen of verwerpen dat bij patiënten met hoofd-halskanker, die worden behandeld met chemotherapie en radiotherapie, en bij patiënten die een hematopoïetische stamceltransplantatie ondergaan (HSCT), amifostine een preventieve werking heeft op het ontstaan van en de duur van ernstige orale mucositis (WHO-graad 3+).

[Bensadoun 2006<sup>3</sup>]

#### Chloorhexidine

Het is aannemelijk dat bij patiënten, die chemotherapie krijgen, en bij patiënten met hoofd-halskanker, die radiotherapie krijgen, chloorhexidine geen preventief effect heeft op ernstige orale mucositis. Precieze uitkomstmaten waren niet altijd duidelijk, een enkele keer worden incidentie en ernst orale mucositis genoemd.

[Potting 2003<sup>56</sup>, Donnelly 2003<sup>14</sup>, Worthington 2006<sup>30</sup>]

Er zijn wisselende resultaten of chloorhexidine een preventief effect heeft op ernstige orale mucositis bij

ontvangers van een HSCT.

[Donnelly 2003<sup>14</sup>]

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met acute leukemie chloorhexidine een preventief effect heeft op de ernst van orale mucositis.

[Donnelly 2003<sup>14</sup>]

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten, die chemotherapie krijgen, een combinatie van chloorhexidine, nystatine en povidon jodium een preventief effect heeft op ernstige orale mucositis ten opzichte van standaardzorg.

[Donnelly 2003<sup>14</sup>]

#### Povidon jodium

Er zijn aanwijzingen dat vier keer per dag spoelen met povidon jodiumoplossing een significant preventief effect heeft op ernstige orale mucositis (WHO-graad 3+). Daarnaast zijn er aanwijzingen dat het de duur van orale mucositis verkort. Dit geldt voor patiënten met hoofd-halskanker die worden behandeld met radiotherapie al dan niet gecombineerd met chemotherapie.

[Worthington 2006<sup>30</sup>, Donnelly 2003<sup>14</sup>, Potting 2003<sup>56</sup>, Sutherland 2001<sup>70</sup>]

#### Waterstofperoxide

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten, waarbij meer dan 50% van de mond of keel met radiotherapie behandeld wordt, waterstofperoxide geen preventief effect heeft op het optreden van ernstige orale mucositis (WHO-graad 3+).

[Sutherland 2001<sup>70</sup>]

Er zijn aanwijzingen dat door het gebruik van waterstofperoxide de gemiddelde ernst van orale mucositis hoger is, dan wanneer een 0.9% NaCl-oplossing gebruikt wordt. Er zijn aanwijzingen dat orale mucositis door de behandeling met waterstofperoxide eerder optreedt. Dit geldt voor patiënten waarbij meer dan 50% van de mond of keel met radiotherapie behandeld wordt.

[Potting 2003<sup>56</sup>]

Er zijn aanwijzingen dat de volgende middelen niet effectief zijn bij de preventie en de behandeling van orale mucositis:

- PTA (polymyxin, tobramycin, amphotericinB) en BCoG (bacitracin, clotrimazole, gentamincine) antimicrobial lozenges en PTA-pasta
- iseganan antibiotisch mondspoelmiddel
- sucralfaat
- glutamine
- granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor mondspoelmiddel (GM-CSF)
- misoprostol
- pentoxifylline
- pilocarpine

[Jensen 2013<sup>164</sup>, Nicolatou-Galitis 2013<sup>161</sup>, Raber-Durlacher 2013<sup>158</sup>, Saunders 2013<sup>162</sup>, Yarom 2013<sup>163</sup>]

### **Overwegingen:**

#### Amifostine

De expertgroep geeft aan dat er veel tegenstrijdige resultaten zijn met betrekking tot de preventieve werking van amifostine.

Vanwege de ernstige bijwerkingen die op kunnen treden, bijvoorbeeld hypotensie en misselijkheid en braken, raadt de expertgroep het gebruik van amifostine af. Vanwege deze ernstige bijwerkingen is amifostine niet bruikbaar en is het niet nodig om meer onderzoek naar mogelijke effectiviteit van amifostine in de preventie van ernstige orale mucositis te doen.

#### Chloorhexidine

De expertgroep is van mening dat er voldoende bewijs is om chloorhexidine niet te gebruiken ter preventie van orale mucositis. Er is wel een indicatie voor het gebruik van alcoholvrije chloorhexidine bij patiënten waarbij de mondhygiëne tekort schiet.

Chloorhexidine doodt de bacteriën in tandplaque waardoor de mondgezondheid minder wordt bedreigd.

#### Povidon jodium

Spoelen met povidon jodiumoplossing is erg onaangenaam voor de patiënt vanwege de vieze smaak. Het gebruik van een jodiumoplossing kan risico op hyperthyreoïdie geven wanneer het middel per ongeluk wordt doorgeslikt [Potting 2003<sup>56</sup>].

#### Waterstofperoxide

Potting geeft aan dat verschillende reviews het gebruik van waterstofperoxide afraden, omdat het de wondgenezing zou verstoren [Potting 2003<sup>56</sup>].

## Meer onderzoek nodig

### ***Uitgangsvraag***

Voor welke interventies is meer onderzoek nodig naar de effectiviteit voor de preventie en de behandeling van orale mucositis

### ***Aanbevelingen***

Voor een aantal interventies bevelen de experts aan dat er meer onderzoek naar de mogelijk preventieve effecten op ernstige orale mucositis gedaan zou moeten worden. Dit kunnen interventies zijn waarvan nog geen significante effecten zijn aangetoond. Dit kunnen ook interventies zijn waarvan al wel een enkele keer een significant preventief effect is aangetoond, maar waarvan de evidence nog van onvoldoende kwaliteit is. Niet voor al deze interventies wordt meer onderzoek aanbevolen. Wanneer een interventie heel ernstige bijwerkingen veroorzaakt, ziet de expertgroep niets in extra onderzoek. Dit is bijvoorbeeld het geval bij amifostine. De bedoelde interventies staan in de onderstaande tabel.

***Tabel: Interventies waarnaar meer onderzoek gedaan dient te worden***

Interventie	Bewijsniveau	Conclusie	Overwegingen
Calciumfosfaat	GEMIDDELD	Het is aannemelijk dat calciumfosfaat een preventief effect heeft op het optreden van ernstige orale mucositis bij patiënten met verschillende soorten kanker [Worthington 2006 <sup>80</sup> ].	Calciumfosfaat wordt in Nederland niet voor de preventie van orale mucositis toegepast. Er is geen theoretische onderbouwing voor de preventieve werking bekend.
Natuurlijke interventies (o.a. vitamines)	NIET TE BEPALEN	Geen significante effecten aangetoond [Migliorati 2006 <sup>44</sup> , Worthington 2006 <sup>80</sup> , Potting 2003 <sup>56</sup> ].	Conflicterende resultaten, de studies vertonen veel tekortkomingen.
Povidon jodium	ERG LAAG	Er zijn aanwijzingen dat vier keer per dag spoelen de ernst van orale mucositis verlaagt bij patiënten met hoofd-halskanker, behandeld met radiotherapie (en chemotherapie) [Donnelly 2003 <sup>14</sup> , Worthington 2006 <sup>80</sup> , Sutherland 2001 <sup>70</sup> , Potting 2003 <sup>56</sup> ].	Gebruik leidt tot een risico op hyperthyreoïdie.
Traumeel (oplossing van plantenextracten en mineralen)	LAAG	Geen significante effecten aangetoond bij patiënten die een hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT) krijgen [Worthington 2006 <sup>80</sup> ].	Traumeel is goed voor huid en wondgenezing.
Zinksulfaat	LAAG	Er zijn aanwijzingen voor een preventief effect op ernstige orale mucositis bij patiënten met hoofd-halskanker die worden	

		behandeld met radiotherapie [Worthington 2006 <sup>80</sup> ].	
<u>Low level lasertherapie</u>	LAAG	<p>Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten, die hoge-dosischemotherapie voor HSCT met of zonder radiotherapie krijgen, LLLT (golflengte 650 nm power van 40mW, en elke cm<sup>2</sup> behandeld in de aanbevolen tijd met een weefsel energie dosis van 2J/cm<sup>2</sup>) een preventieve werking heeft op de ernst van orale mucositis [Migliorati 2013<sup>160</sup>].</p> <p>Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met hoofd-halskanker, die worden behandeld met radiotherapie zonder chemotherapie, low level lasertherapie (LLLТ) (golflengte rond 632.8 nm) een preventieve werking heeft op de ernst van orale mucositis [Migliorati 2013<sup>160</sup>].</p>	

# Behandeling

## Inleiding

In deze module worden onderzoeksresultaten van interventies ter behandeling van (ernstige) orale mucositis beschreven. Het literatuuronderzoek heeft echter geen behandelingen opgeleverd, waarvan de effectiviteit voldoende is aangetoond om aanbevelingen te kunnen doen (zie module [Behandeling orale mucositis](#)). Naast behandeling van de orale mucositis zelf is symptoombestrijding van belang. Op dit moment is het het meest zinvol om de pijn die bij orale mucositis optreedt goed te behandelen. De behandeling van pijn als gevolg van orale mucositis, met behulp van medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies, wordt beschreven in de [module Pijn](#).

## Pijn

### Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op het subhoofdstuktitel.

## Pijnbestrijding/medicamenteus

### *Uitgangsvraag*

Welke medicamenteuze pijnbestrijding dienen patiënten met orale mucositis aangeboden te krijgen?

### *Aanbevelingen*

Begin bij patiënten met ernstige orale mucositis (graad 3/4) direct met toediening van morfine. Volg niet de 'WHO-pijnladder' die begint met het geven van paracetamol. Het morfinebeleid is afhankelijk van de score op de Numeric Rating Scale (NRS) (bijvoorbeeld de VAS (Visual Analogue Scale) die indien mogelijk dagelijks ingevuld wordt.

Start bij patiënten die een hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT) hebben ondergaan met morfine via Patient Controlled Analgesia (PCA) om pijn als gevolg van orale mucositis te behandelen.

Overweeg patiënten die behandeld worden met een standaard dosering chemotherapie of een hoge dosis chemotherapie krijgen voorafgaand aan een HSCT, transdermaal fentanyl te geven om pijn als gevolg van orale mucositis te behandelen.

Bij patiënten die worden behandeld met chemotherapie en/of een HSCT wordt het afgeraden om diclofenac te geven om pijn als gevolg van orale mucositis te behandelen.

Overweeg bij patiënten die behandeld worden met radiotherapie om diclofenac te geven om pijn als gevolg van orale mucositis te behandelen.

### Literatuurbespreking:

#### *Samenvatting literatuur*

De uitkomstmaat 'pijn' is door Donnelly [Donnelly 2003<sup>14</sup>] en Worthington [Worthington 2004<sup>81</sup>] bestudeerd. De review van Donnelly heeft studies geïnccludeerd, die het effect van antimicrobiële middelen op orale mucositis onderzoeken. In de review van Donnelly wordt geen onderscheid gemaakt tussen preventie en behandeling van orale mucositis. De studies in deze review zijn uitgevoerd bij patiënten die chemotherapie of radiotherapie krijgen en bij ontvangers van een hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT). Vier van deze studies hebben de uitkomstmaat 'pijn' bestudeerd. Er zijn echter geen specifieke interventies ingezet om de pijn te verminderen.

Daarnaast wordt uit de review van Donnelly niet duidelijk hoe deze uitkomstmaten precies gedefinieerd zijn en of de effecten significant zijn. Deze interventies worden daarom niet verder beschreven.

Worthington heeft twaalf RCT's geïnccludeerd die zich richten op de effectiviteit van pijncontrole bij patiënten met orale mucositis.

De RCT's vergelijken verschillende middelen met elkaar of verschillende toedieningsvormen van een bepaald middel. Al deze RCT's zijn uitgevoerd bij patiënten die worden behandeld met chemo- of radiotherapie. Morfine is vergeleken met sufentanil (één studie, n=60), met hydromorfone (één studie, n=60) en met alfentanil (één studie, n= 30). Er is geen enkele keer een significant verschil in gemiddelde

pijnscore aangetoond. Ook een vergelijking van het gebruik van sufentanil met het gebruik van hydromorfone leverde geen verschil in gemiddelde pijnscore op.

Voor diclofenac geldt dat er geen significant positieve effecten zijn aangetoond op de gemiddelde pijnscore bij orale mucositis [Kostrica 2002]. Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs om te kunnen concluderen of diclofenac wel of niet effectief is.

Clarkson heeft in een Cochrane review veertien onderzoeken geïnccludeerd waarin het effect van veertien verschillende interventies op pijn bij orale mucositis werd onderzocht. In twaalf onderzoeken werd voor de pijnscore de Visual Analogue Scale (VAS) gebruikt waarbij de patiënt een score kan aangeven van 0 (geen pijn) - 10 (de ergst denkbare pijn).

Pijn ten gevolge van orale mucositis werd in de onderzoeken op verschillende momenten onderzocht. Besloten werd om het tijdpunt te gebruiken zeven dagen na de start van de behandeling. In zes onderzoeken waren er gegevens over het gemiddelde morfinegebruik. In drie onderzoeken werd de duur van de pijnbestrijding gerapporteerd. In twee onderzoeken werden andere uitkomstmaten gerapporteerd, gerelateerd aan orale functie en de mogelijkheid om te eten. Vaak werd in de onderzoeken gekeken naar de verschillende wijzen van toediening van hetzelfde middel. Zeven onderzoeken includeerden een groep patiënten die morfine toegediend kregen en vier onderzoeken vergeleken Patient Controlled Analgesia (PCA) met continue infusie van morfine [Clarkson 2010<sup>168</sup>].

In de review van Saunders werden zeven RCT's geïnccludeerd die het gebruik van PCA onderzochten bij de behandeling van pijn als gevolg van orale mucositis bij patiënten die een HSCT ondergingen [Saunders 2013<sup>171</sup>]. Deze studies vergeleken verschillende opiaten toegediend via een PCA-pomp, dan wel PCA vergeleken met continue infusie of vergeleken verschillende procedures van monitoring. In al de zeven studies wordt geconcludeerd dat PCA een effectieve manier van het toedienen van opiaten is in de behandeling van pijn als gevolg van orale mucositis.

Studies die PCA vergeleken met continue infusie lieten zien dat het gebruik van opioïden lager was bij patiënten met PCA. Eén studie onderzocht het gebruik van een PCA-systeem waarbij patiënten de snelheid van de continue infusie aanpassen om de morfinespiegel in het bloed te verlagen of te verhogen. Deze groep ervoer meer pijnverlichting dan patiënten die een normale PCA-pomp hadden. Een dubbelblind uitgevoerde RCT van goede kwaliteit vergeleek drie verschillende opioïden die met PCA werden toegediend; morfine, hydromorfone en sufentanil. Hoewel de toegediende pijnstilling in al deze drie groepen bijna vergelijkbaar was, bleken patiënten die morfine toegediend kregen, minder bijwerkingen te hebben en was er een lagere dosis nodig om controle over de pijn te krijgen.

In de review van Saunders werden vier studies geïnccludeerd die het transdermaal toedienen van fentanyl evalueerden bij de bestrijding van pijn als gevolg van orale mucositis na een standaard dosis chemotherapie of een hoge dosis chemotherapie voorafgaand aan een HSCT [Saunders 2013<sup>171</sup>]. Eén studie rapporteerde dat het gebruik van fentanyl niet effectief is, maar onderzocht alleen een dosering van 25 en 50 µg/uur, terwijl in de praktijk de patiënten een hogere dosis (kunnen) krijgen. De andere studies laten allemaal zien dat transdermale fentanyl zeer effectief was in het verlichten van de pijn [Saunders 2013<sup>171</sup>].

In de review van Saunders werd een caseserie geïnccludeerd die rapporteert dat het lokaal toedienen van een 0,08% morfingel bij zes patiënten heeft geleid tot verlichting van pijn, zowel cutane pijn als pijn bij orale mucositis [Saunders 2013<sup>171</sup>]. Twee studies, waaronder een RCT, onderzochten het gebruik van een 2% morfinemondspoeling als pijnbestrijding bij orale mucositis bij patiënten die behandeld werden met chemoradiatie voor hoofd-halskanker. In de RCT werd de morfine mondspoeling vergeleken met een 'magic mouthwash', bestaande uit lidocaine, diphenhydramine en magnesium hydroxide. De patiënten die spoelden met morfinedrank ervoeren een significant mindere intensiteit en duur van de pijn in de mond, een kortere duur van ernstige functionele beperking en minder behoefte aan systemische opioïden. De patiënten slikten die morfinedrank niet door. Er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd bij het gebruik van de morfinemondspoeling.

In de review van Saunders worden verschillende andere middelen beschreven waarover geen bewijs beschikbaar is voor de effectiviteit in de behandeling van pijn bij patiënten met orale mucositis. Dit zijn tetracaïne, amethocaïne, dyclonine, MGI-209, cocaine, capsaïcine, methadon, ketamine, nortriptyline en gabenpatine [Saunders 2013<sup>171</sup>].

## Conclusies:

Er is onvoldoende bewijs om een voorkeur uit te spreken voor een bepaalde pijnstiller. Zowel morfine, sufentanil, hydromorfone als alfentanil zijn geschikt.

[Worthington 2004<sup>31</sup>]

Er is onvoldoende bewijs gevonden om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van diclofenac in het verlagen van de gemiddelde pijnscore bij orale mucositis.

[Worthington 2004<sup>31</sup>]

Er is geen bewijs dat Patient Controlled Analgesia (PCA) beter is dan het continu toedienen van medicatie in de behandeling van pijn.

[Clarkson 2010<sup>168</sup>]

Er zijn aanwijzingen dat bij toediening middels PCA per uur minder opiaten worden gebruikt en de duur van de pijn afneemt.[Clarkson 2010<sup>168</sup>, Saunders 2013<sup>171</sup>]

Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van transdermaal fentanyl effectief kan zijn in de pijnbestrijding bij orale mucositis bij patiënten die behandeld worden met een standaard dosering chemotherapie of een hoge dosis chemotherapie voorafgaand aan een hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT).

[Saunders 2013<sup>171</sup>]

Er zijn aanwijzingen dat morfine 2% mondspoeling effectief kan zijn in de pijnbestrijding bij orale mucositis bij patiënten die behandeld worden chemoradiatie bij hoofd-halskanker.

[Saunders 2013<sup>171</sup>]

Er zijn aanwijzingen dat doxepine 0.5% effectief kan zijn in de pijnbestrijding bij orale mucositis.

[Saunders 2013<sup>171</sup>]

Er is geen bewijs beschikbaar voor de effectiviteit van de volgende middelen in de behandeling van pijn bij patiënten met orale mucositis:

- tetracaïne
- amethocaïne
- dyclonine
- MGI-209
- cocaïne
- capsaïcine
- methadon
- ketamine
- nortriptyline
- gabapentine

[Saunders 2013<sup>171</sup>]

Aanvullend en goed opgezet onderzoek is nodig voor het bepalen van het effect van interventies op het gebied van behandeling van orale mucositis.

[Saunders 2013<sup>171</sup>]

### **Overwegingen:**

De expertgroep is van mening dat morfine samen met fentanyl de hoeksteen van de pijnbestrijding bij patiënten met kanker vormt. De World Health Organization (WHO) heeft voor de behandeling van pijn bij kanker de 'WHO-ladder' ontwikkeld. Volgens deze ladder worden opioïden pas aan de behandeling toegevoegd als er sprake is van matige, ernstige tot ernstige pijn ondanks toepassing van analgetica <sup>[25]</sup>. De expertgroep is echter van mening dat aan de patiënt met ernstige orale mucositis direct morfine gegeven moet worden en dat niet eerst afgewacht moet worden of bijvoorbeeld paracetamol, non-steroidal anti-inflammatoire drugs (NSAID's) of zwak-werkende opioïden mogelijk de pijn verlichten. Verder geeft de expertgroep aan dat er momenteel studies lopen naar de effectiviteit van lokale morfine (spray) op pijn bij orale mucositis. Door patiënten met een morfineoplossing te laten spoelen en gorgelen en desgewenst uitspugen kunnen systemische bijwerkingen van morfine (bijvoorbeeld sufheid, constipatie) voorkomen worden. Nadeel is dat het voor apothekers moeilijk is een drank met een acceptabele smaak

en pH te maken.

De expertgroep is van mening dat diclofenac onvoldoende helpt tegen pijn ten gevolge van orale mucositis.

De Numeric Rating Scale (NRS) komt uit onderzoek als het meest bruikbare en betrouwbare meetinstrument voor pijn naar voren. In de praktijk wordt vaak gesproken over VAS waar de NRS bedoeld wordt.

Opioïden zoals morfine beïnvloeden de transmissie van pijn in het centrale zenuwstelsel. De werking van alle opioïden is systemisch. Ook orale toediening van een morfine-oplossing werkt via systemisch verkregen concentraties en heeft dus geen lokale additionele effecten.

Voor snelwerkende fentanylpreparaten (oromucosaal of intranasaal) bij de behandeling van orale mucositis is er geen goed bewijs dat het werkt. In de registratietekst van deze middelen wordt beschreven dat men voorzichtig moet zijn bij het gebruik hiervan bij orale mucositis. Theoretisch zou door beschadigingen aan het mondslijmvlies (dus niet bij neusspray) de opname veranderd kunnen zijn. Of dit in de praktijk ook zo is, is niet bekend. Hier wordt verder onderzoek naar gedaan.

In een review over de toepassing van niet-opiaten in de behandeling van pijn ten gevolge van kanker wordt aangetoond dat het gebruik van ontstekingsremmende medicijnen zoals paracetamol en NSAID's ondersteunt bij patiënten met milde pijn [Vardy 2014<sup>167</sup>]. Het toevoegen van een NSAID aan een opiaat bij meer pijn is effectief, maar het risico op langetermijnbijwerkingen is niet gekwantificeerd. Er is beperkt bewijs dat het gebruik van paracetamol de werking van opiaten ondersteunt.

De ervaring is dat paracetamol goed kan werken bij patiënten met beginnende of lichte orale mucositis, als gevolg van bestraling voor hoofd-halskanker.

Bij patiënten die behandeld worden met een hoge dosis chemotherapie of een hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT) kan het toedienen van paracetamol gecontra-indiceerd zijn, wanneer het temperatuurbelooft geobserveerd moet worden in verband met langdurige neutropenie.

De ervaring is dat diclofenac een effectieve pijnstillers kan zijn bij orale mucositis als gevolg van radiotherapie. Wanneer in de behandeling met chemotherapie cisplatinum toegediend wordt is diclofenac gecontra-indiceerd vanwege niertoxiciteit. Een andere contra-indicatie voor diclofenac is een hoge dosis chemotherapie, al dan niet gevolgd door een HSCT.

Doxepine zou effectief kunnen zijn in de pijnbestrijding bij orale mucositis. Dit middel is in Nederland echter enkel geregistreerd als antidepressivum en is niet beschikbaar als mondspoelmiddel.

In de literatuur wordt daarnaast de effectiviteit van sufentanil en hydromorfone beschreven; ook deze middelen zijn echter niet geregistreerd in Nederland voor het gebruik bij orale mucositis.

## **Pijnbestrijding/niet-medicamenteus**

### ***Uitgangsvraag***

Welke niet-medicamenteuze pijnbestrijding dienen patiënten met orale mucositis aangeboden te krijgen?

### ***Aanbevelingen***

Pas niet-medicamenteuze interventies toe (cognitieve gedragstraining, hypnose, ontspanning plus geleide fantasie of behandeling door een therapeut) om de patiënt met orale mucositis minder pijn te laten ervaren, wanneer de patiënt dit wenst.

### **Literatuurbespreking:**

Uit het literatuuronderzoek blijkt dat een aantal niet-medicamenteuze interventies onderzocht is op het effect op de pijn die bij orale mucositis optreedt [Worthington 2004<sup>81</sup>]. Voor al deze interventies is er onvoldoende wetenschappelijk bewijs om te kunnen concluderen of de interventies wel of niet effectief zijn.

### **Conclusies:**

Er zijn geen significant positieve effecten aangetoond van cognitieve gedragstraining, hypnose, ontspanning plus geleide fantasie en behandeling door een therapeut op de gemiddelde pijnscore bij patiënten met orale mucositis.

[Worthington 2004<sup>81</sup>]

### **Overwegingen:**

De expertgroep is van mening dat, hoewel de effectiviteit van deze niet-medicamenteuze interventies niet is aangetoond, afhankelijk van de wens van de individuele patiënt deze interventies toegepast kunnen worden. Het doel van deze interventies is dat de patiënt minder pijn ervaart.

## **Behandeling orale mucositis**

### ***Uitgangsvraag***

Op welke manier dient orale mucositis te worden behandeld?

### ***Aanbevelingen***

Adequate mondzorg draagt bij aan een goede behandeling van orale mucositis. De manier waarop mondzorg uitgevoerd dient te worden, is beschreven in de module Mondzorg.

### ***Behandelingen die niet worden aanbevolen***

Sucralfaat mondspoeling dient niet gebruikt te worden in de behandeling van orale mucositis bij patiënten die chemotherapie ondergaan en bij patiënten met hoofd-halskanker die radiotherapie ondergaan.

Er is geen aanbeveling mogelijk voor het gebruik van de volgende antimicrobiële middelen in de behandeling van orale mucositis omdat er onvoldoende bewijs of tegenstrijdig bewijs is:

- aciclovir
- clarithromycine
- nystatine
- triclosan
- kefir
- isegenan
- povidon jodium
- fluconazol

Er is geen aanbeveling mogelijk voor het gebruik van de allopurinol in de behandeling van orale mucositis.

Er is geen aanbeveling mogelijk voor het gebruik van gelclair in de behandeling van orale mucositis.

Er is geen aanbeveling mogelijk voor het gebruik van low level lasertherapie (LLLT) in de behandeling van orale mucositis.

### **Literatuurbespreking:**

Twee reviews met betrekking tot de behandeling van orale mucositis zijn geïnccludeerd: Worthington 2004<sup>81</sup> en Donnelly 2003<sup>14</sup>. In deze reviews zijn studies opgenomen naar de effectiviteit van verschillende interventies op de vermindering van de ernst van orale mucositis of op verkorting van de duur van orale mucositis. Voor slechts vier van de interventies die onderzocht zijn (zie bijlage 11), is een significant effect gevonden in het voordeel van de interventie. Dit geldt voor allopurinol, immunoglobuline, povidon jodium en humaan placenta-extract. De studies waren echter overwegend van lage kwaliteit en het onderliggende bewijs is niet sterk genoeg om aanbevelingen te kunnen doen. Humaan placenta-extract (placentrex) is in een grote studie (n=120) onderzocht. Deze interventie is echter vergeleken ten opzichte van aspirinespoeling en betametasonedruppels waardoor de resultaten niet voldoende bewijs vormen voor een effect op orale mucositis. Ook is deze interventie belastend voor de patiënt, omdat deze dan vijf dagen per week drie keer per dag intramusculaire injecties toegediend dient te krijgen.

In een Cochrane review van Clarkson zijn twee onderzoeken, met in totaal 57 patiënten, geïnccludeerd waarin de behandeling met low level lasertherapie (LLLT) werd vergeleken met een placebo [Clarkson 2010<sup>168</sup>]. Eén van de onderzoeken is uitgevoerd bij kinderen. De meta-analyse laat zien dat er een statistisch significant voordeel ten gunste van de behandeling met LLLT is op de uitkomstmaat milde tot matige mucositis. Eén onderzoek werd beoordeeld met een laag risico op bias, bij de ander was er sprake van een onduidelijk risico op bias.

De MASCC/ISOO Mucositis Study Group reviewde 24 studies die het gebruik van laser- of andere

lichttherapie voor orale mucositis evalueren [Migliorati 2013<sup>170</sup>]. In de studie wordt geconcludeerd dat LLLT effectief kan zijn voor de preventie van orale mucositis bij patiënten die worden behandeld met hoge dosis chemotherapie voor een hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT) met of zonder radiotherapie en bij patiënten met hoofd-halskanker die worden behandeld met radiotherapie zonder chemotherapie. De review stelt dat er geen aanbeveling mogelijk is met betrekking tot het gebruik van LLLT bij de behandeling van orale mucositis [Migliorati 2013<sup>170</sup>]. Gegevens uit deze review komen voort uit studies waarin verschillende low level lasers en andere lichtapparatuur zijn gebruikt die behandelen met verschillende golflengten. Tevens is in de studies volgens verschillende protocollen gewerkt. Mede om die redenen zijn de onderzoeken moeilijk met elkaar te vergelijken.

In de Cochrane review van Clarkson werd in 21 onderzoeken de effectiviteit onderzocht van 15 middelen op de behandeling van de klinische symptomen van orale mucositis [Clarkson 2010<sup>168</sup>].

In negen onderzoeken werd gekeken of de mucositis afgenomen was en in zeven onderzoeken of de mucositis niet meer aantoonbaar was. Bij drie onderzoeken werd gekeken naar milde en matige mucositis in plaats van ernstige mucositis. In zes onderzoeken wordt het gemiddeld aantal dagen waarin de mucositis genezen was, gerapporteerd.

Zes onderzoeken gebruikten de WHO-criteria voor orale mucositis, twee de NCI Common Toxicity Criteria en een ander onderzoek de EORTC-schaal. Bij twee onderzoeken wordt er een schaal gebruikt zonder specifieke criteria, zoals geen, lichte, matige en ernstige mucositis. Eén onderzoek rapporteerde de hoeveelheid patiënten met verbetering van de pijn ten gevolge van orale mucositis.

In de review van Saunders [2013<sup>171</sup>] werden de volgende uitkomstmaten gehanteerd: ernstige mucositis, gewichtsverlies, duur van genezing, incidentie van mucositis, serumwaarde (pro-inflammatoire) cytokines, pijnpijk, problemen met slikken, hoeveelheid toegediende opiaten, koorts ECI (e causa ignota), andere infecties, tijd waarin mucositis zich ontwikkelt, uitgebreidheid van orale mucositis, pijnscore.

In de review van Saunders [2013<sup>171</sup>] zijn twee studies opgenomen, die sucralfaat getest hebben in de behandeling orale mucositis ten gevolge van chemotherapie. Een dubbelblind uitgevoerde RCT met 131 patiënten die fluorouracil (5-FU®) kregen, liet geen verschil zien in de ernst en de duur van orale mucositis tussen de sucralfaat- en de placebogroep.

Ook een tweede dubbelblind uitgevoerde RCT met 40 patiënten, die behandeld werden met chemotherapie, liet geen verschil zien in de pijnscores of verbetering van mucositislesies.

In de review van de MASCC/ISOO Mucositis Study Group (2013) zijn vier studies opgenomen die sucralfaat onderzocht hebben in de behandeling van radiotherapiegeïnduceerde orale mucositis bij patiënten met hoofd-halskanker. Alleen een ongecontroleerde case serie rapporteerde een mogelijk voordeel van sucralfaat. De andere drie studies, waaronder een goed opgezette RCT, vonden geen voordeel van sucralfaat op de ernst van de mucositis en de pijn.

### Conclusies:

Er is geen bewijs beschikbaar voor de effectiviteit van een interventie voor de behandeling van orale mucositis.

[Worthington 2004<sup>81</sup>, Donnelly 2003<sup>14</sup>]

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten die chemotherapie ondergaan sucralfaat mondspoeling niet effectief is voor de behandeling van orale mucositis.

[Saunders 2013<sup>171</sup>]

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten die radiotherapie ondergaan ten gevolge van hoofd-halskanker sucralfaat mondspoeling niet effectief is voor de behandeling van orale mucositis.

[Saunders 2013<sup>171</sup>]

Er zijn aanwijzingen dat low level laser therapie effect heeft op de ernst van orale mucositis.

[Clarkson 2010<sup>168</sup>]

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten die behandeld worden met chemotherapie, chemoradiatie voor hoofd-halskanker of patiënten die een hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT) ondergaan low level laser therapy niet effectief is in de behandeling van orale mucositis.

[Migliorati 2013<sup>170</sup>]

Er is onvoldoende bewijs of tegenstrijdig bewijs voor de effectiviteit van het gebruik van de volgende

middelen bij de behandeling van orale mucositis:

- aciclovir
- clarithromycine
- nystatine
- triclosan
- kefir
- isegenan
- povidon jodium
- fluconazol

[Saunders 2013<sup>171</sup>]

Er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van het gebruik van de allopurinol in de behandeling van orale mucositis.

[Jenssen 2013<sup>169</sup>]

Er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van het gebruik van gelclair in de behandeling van orale mucositis.

[Saunders 2013<sup>171</sup>]

### **Overwegingen:**

Voor alle onderzochte behandelingsinterventies (zie bijlage 9) geldt dat deze niet aanbevolen kunnen worden, met name vanwege onvoldoende bewijs. De expertgroep geeft aan dat mondzorg niet is onderzocht. De expertgroep is van mening dat goede mondzorg bijdraagt aan een goede behandeling van orale mucositis. Hoe mondzorg uitgevoerd dient te worden, is door de expertgroep beschreven in het de module Mondzorg.

Immunoglobuline is erg duur.

## **Voeding en dieet**

### ***Uitgangsvraag***

Welke adviezen ten aanzien van voeding en dieet dienen patiënten met orale mucositis te krijgen?

### ***Aanbevelingen***

Geef adviezen over voeding en dieet die zijn opgenomen in de richtlijn: Algemene en tumorspecifieke voedings- en dieetbehandeling.

Gebruik de aanbevelingen uit de Richtlijn ondervoeding bij kanker om een slechte voedingstoestand te voorkomen. Een slechte voedingstoestand is geassocieerd met een grotere kans op complicaties c.q. bijwerkingen van de behandeling bij kanker.

# Referenties

## 1 - [Barasch A et al](#)

Barasch A et al. [Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. Support Care Cancer 2006; Jun,14\(6\): 528-532.](#)

## 2 - [Basinski AS](#)

Basinski AS. Evaluation of clinical practice guidelines. [CMAJ 1995; Dec 1,153\(11\): 1575-1581.](#)

## 3 - [Bensadoun RJ et al](#)

Bensadoun RJ et al. Amifostine in the management of radiation-induced and chemo-induced mucositis. [Support Care Cancer 2006; Jun,14\(6\): 566-572.](#)

## 4 - [Blettner M](#)

Blettner M. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. [Int J Epidemiol 1999; Mar,28\(1\): 1-9.](#)

## 5 - [British Society for Disability and Oral Health \(BSDH\).](#)

British Society for Disability and Oral Health (BSDH). Clinical Guidelines: [The oral management of oncology patients requiring Radiotherapy: Chemotherapy: Bone Marrow Transplant.](#)

## 6 - [Bultzingslowen IV et al.](#)

Bultzingslowen IV et al. Growth factors and cytokines in the prevention and treatment of oral and gastrointestinal mucositis. [Support Care Cancer 2006; Apr 21.](#)

## 7 - [Burgers JS et al](#)

Burgers JS et al. Characteristics of effective clinical guidelines for general practice. [Br J Gen Pract 2003; Jan,53\(486\): 15-19.](#)

## 8 - [Chaushu G et al](#)

Chaushu G et al. A longitudinal follow-up of salivary secretion in bone marrow transplant patients. [Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995; 79:164-169.](#)

## 9 - [Clarkson JE et al](#)

Clarkson JE et al. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. [Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;\(2\):CD001973.](#)

## 10 - [Cox K et al](#)

Cox K et al. C. Evidence-based practice voor verpleegkundigen. [1 ed. Utrecht: Lemma BV; 2004.](#)

## 11 - [Craig J](#)

Craig J. The evidence-based practice manual for nurses. [London: Churchill Livingstone; 2002.](#)

## 12 - [Curtis RE et al](#)

Curtis RE et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. [N Eng J med 1997; 336: 897-904.](#) Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The Relation between Systematic Reviews and Practice Guidelines. [Ann Intern Med 1997; Aug 1,127\(3\): 210-216.](#)

## 13 - [Davies P](#)

Davies P. The Relevance of Systematic Reviews to Educational Policy and Practice. [Oxford Review of Education 2000; 26\(3&4\): 365-378.](#)

## 14 - [Donnelly et al](#)

Donnelly et al. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. [The Lancet Infectious Diseases 2003; Jul 1,3\(7\): 405-412.](#)

## 15 - [Epstein JB et al](#)

Epstein JB et al. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: A review of the literature. [Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002; Jul,94\(1\): 39-44.](#)

16 - Everdingen JJE van, et al.

Everdingen JJE van, et al. M. Evidence-based richtlijnontwikkeling. [1 ed. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 2004.](#)

17 - Field M & Lohr K

Field M & Lohr K. Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program. [Washington, DC: National Academy Press; 1990.](#)

18 - Forrest DI et al

Forrest DI et al. Second malignancy following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation: incidence and risk factors. [Bone Marrow Transplant 2003; 32: 915-923.](#)

19 - Gottschalck T et al

Gottschalck T et al. Assessment scales for nursing assessment of the mouth. A literature review. *Pflege* 2003; Oct,16(5): 273-282.

20 - Graham ID et al

Graham ID et al. Facilitating the use of evidence in practice: evaluating and adapting clinical practice guidelines for local use by health care organizations. [J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2002; Sep.31\(5\): 599-611.](#)

21 - Graham I et al

Graham I et al. T. Evaluating the Quality and Content of International Clinical Practice Guidelines for Leg Ulcers: Preparing for a Canadian Adaptation. *CAET-Journal* 2000a; 19(3): 15-31.

22 - Graham ID et al

Graham ID et al. A comparison of clinical practice guideline appraisal instruments. [Int J Technol Assess Health Care 2000; 16\(4\): 1024-1038.](#)

23 - Grol R et al

Grol R et al. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. [BMJ 1998; Sep 26.317\(7162\): 858-861.](#)

24 - Hendricks P

Hendricks P. Orale cryotherapie: ijskoud het beste? *Oncologica* 2003; 20(4): 193-197.

25 - Integraal Kankercentrum Rotterdam.

Integraal Kankercentrum Rotterdam. Behandeling van pijn met kanker. [Informatie voor artsen 2002: 5e herziene uitgave.](#)

26 - Jadad AR & McQuay HJ.

Jadad AR & McQuay HJ. Meta-analyses to evaluate analgesic interventions: a systematic qualitative review of their methodology. [J Clin Epidemiol 1996; Feb.49\(2\): 235-243.](#)

27 - Jansman FG et al

Jansman FG et al. Management of chemotherapy-induced adverse effects in the treatment of colorectal cancer. [Drug Saf 2001; 24\(5\): 353-367.](#)

28 - Keefe DM et al

Keefe DM et al. Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. [Cancer 2007; Mar 1;109\(5\):820-31.](#)

29 - Kielbassa AM et al

Kielbassa AM et al. Radiation-related damage to dentition. [Lancet Oncol 2006; 7: 326-335.](#)

30 - CBO

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. [Handleiding voor werkgroepleden 2007.](#)

31 - CBO

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. [Richtlijn Mondholte en orofarynxcarcinoom 2004.](#)

32 - Kwong KK

Kwong KK. Prevention and treatment of oropharyngeal mucositis following cancer therapy: are there new approaches? [Cancer Nurs 2004; May,27\(3\): 183-205.](#)

33 - Laine PO et al

Laine PO et al. Oral infection as a reason for febrile episodes in lymphoma patients receiving cytotoxic drugs. [Oral Oncol \(B\) 1992; 28:103-107.](#)

34 - Lalla RV et al

Lalla RV et al. Anti-inflammatory agents in the management of alimentary mucositis. [Support Care Cancer 2006; Jun,14\(6\): 558-565.](#)

35 - Lang NP & Brex MC

Lang NP & Brex MC. Chlorhexidine digluconate. An agent for chemical plaque control and prevention of gingival inflammation. [J of Periodontal Res 1986; Suppl 16: 74-89.](#)

36 - Löe H & Schiott CR

Löe H & Schiott CR. The effect of mouthrinses and topical application on the development of dental plaque and gingivitis on man. [J of Periodontal Res 1970; 5: 79-83.](#)

37 - LWVOC

LWVOC. [Beschadigd mondslijmvlies.](#)

38 - LWVOC

LWVOC. [Beschadigd mondslijmvlies \(verhoogd risico\).](#)

39 - Marx RE

Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. [J Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 1115-1117.](#)

40 - McGuire DB et al

McGuire DB et al. The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. [Support Care Cancer 2006; 14:541-547.](#)

41 - McGuire DB et al

McGuire DB et al. Promulgation of guidelines for mucositis management: educating health care professionals and patients. [Supp Care Cancer 2006; 14: 548-557.](#)

42 - Mead P

Mead P. Clinical guidelines: promoting clinical effectiveness or a professional minefield? [J Adv Nurs 2000; Jan,31\(1\): 110-116.](#)

43 - Migliorati CA et al

Migliorati CA et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandibular and maxillary bone; an emerging oral complication of supportive cancer therapy. [Cancer 2005; 140: 83-93.](#)

44 - Migliorati CA et al

Migliorati CA et al. The role of alternative and natural agents, cryotherapy, and/or laser for management of alimentary mucositis. [Support Care Cancer 2006; Jun,14\(6\): 533-540.](#)

45 - Milligan S et al

Milligan S et al. Oral care for people with advanced cancer: an evidence-based protocol. [Int J Palliat Nurs 2001; Sep,7\(9\): 418-426.](#)

46 - Mistiaen P

Mistiaen P. Module onderzoek2, evidence based practice voor de Master Advanced Practice. Diemen: School of Health Hogeschool Inholland; 2004.

47 - National Cancer Institute.

National Cancer Institute. [Oral Complications of Chemotherapy and Head/Neck Radiation 2005.](#)

48 - NCI Monograph 1990

NCI Monograph 1990. National Institutes of Health Consensus Development Conference on Oral Complications of Cancer Therapies: Diagnosis, Prevention, and Treatment. [Bethesda, Maryland April 17-19, 1989.](#)

49 - Nieuw Amerongen AV van & Veerman EC.

Nieuw Amerongen AV van & Veerman EC. Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. [Support Care Cancer 2003; 11:226-31.](#)

50 - Nieweg R et al

Nieweg R et al. Oral complications of cancer chemotherapy-nursing care. *Cancer Nursing* 1991.

51 - Oncology Nursing Society

Oncology Nursing Society. Chemotherapy and biotherapy: guidelines and recommendations for practice. [Pittsburgh: ONS; 2001.](#)

52 - Oxman AD & Guyatt GH

Oxman AD & Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. [J Clin Epidemiol 1991; 44\(11\): 1271-1278.](#)

53 - Oxman AD et al

Oxman AD et al. Agreement among reviewers of review articles. [J Clin Epidemiol 1991; 44\(1\): 91-98.](#)

54 - Oxman AD

Oxman AD. Systematic Reviews: Checklists for review articles. [BMJ 1994;10,309\(6955\): 648-651.](#)

55 - Poot E

Poot E. Indicatoren voor verpleegkundigen en verzorgenden in verpleeghuizen. Inclusief handleiding. [Utrecht: Landelijk Expertisecentrum Verpleging & Verzorging; 2005.](#)

56 - Potting CMJ et al

Potting CMJ et al. De mond vol van chloorhexidine. *Oncologica* 2003; 20(4): 188-192.

57 - Potting CMJ et al

Potting CMJ et al. A scoring system for the assessment of oral mucositis in daily nursing practice. [European J of Cancer Care 2006;15:228-234.](#)

58 - Raber-Durlacher JE et al

Raber-Durlacher JE et al. Oral Complications and Management Considerations in Patients treated with High-Dose Chemotherapy. *Supportive Cancer Therapy* 2004; 1:219-229.

59 - Raber-Durlacher JE et al

Raber-Durlacher JE et al. Periodontal infection in cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *Supp Care Cancer* 2002; 10:466-473.

60 - Rubenstein EB et al

Rubenstein EB et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. [Cancer 2004; May 1,100\(9 Suppl\): 2026-2046.](#)

61 - Schubert MM et al

Schubert MM et al. Oral complications. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, eds. Hematopoietic Cell Transplantation. Malden, Mass: Blackwell Science Inc., 1999:751-763.

62 - Scully C et al

Scully C et al. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: Part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. [Head Neck 2003; Dec.25\(12\):](#)

[1057-1070.](#)

63 - [Scully C et al](#)

Scully C et al. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. [Head Neck 2004; Jan,26\(1\): 77-84.](#)

64 - [Sharma R et al](#)

Sharma R et al. Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis, and diarrhoea. [Lancet Oncol 2005; Feb,6\(2\): 93-102.](#)

65 - [Shih A et al](#)

Shih A et al. A research review of the current treatments for radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer. [Oncol Nurs Forum 2002; Aug,29\(7\): 1063-1080.](#)

66 - [Sonis ST](#)

Sonis ST. A biological approach to mucositis. [J Support Oncol 2004; Jan-Feb,2\(1\):21-32.](#)

67 - [Sonis ST et al](#)

Sonis ST et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. [Cancer 2004; May 1,100\(9 Suppl\): 1995-2025.](#)

68 - [Stone R et al](#)

Stone R et al. Management of oral mucositis in patients with cancer. [Eur J Oncol Nurs 2005; 9 Suppl 1: S24-S32.](#)

69 - [Stricker CT & Sullivan J.](#)

Stricker CT & Sullivan J. Evidence-based oncology oral care clinical practice guidelines: development, implementation, and evaluation. [Clin J Oncol Nurs 2003; Mar,7\(2\): 222-227.](#)

70 - [Sutherland SE & Browman GP.](#)

Sutherland SE & Browman GP. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head-and-neck cancer patients: a proposed classification scheme of interventions and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; Mar 15,49(4): 917-930.

71 - [The AGREE Collaboration](#)

The AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. [Qual Saf Health Care 2003; Feb,12\(1\): 18-23.](#)

72 - [The AGREE Collaboration](#)

The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) Instrument 2001. Beschikbaar via:

<http://www.agreetrust.org/>

73 - [Velthuisen L et al](#)

Velthuisen L et al. Oral hygiene in patients-methods and aids. [TVZ 1993; 4: 663-666.](#)

74 - [Vissink A et al](#)

Vissink A et al. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. [Crit Rev Oral Biol Med. 2003; 14\(3\):199-212. Review.](#)

75 - [Vissink A et al.](#)

Vissink A et al. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. [Crit Rev Oral Biol Med. 2003a; 14\(3\):213-25.](#)

76 - [Watine J et al](#)

Watine J et al. Conflict between guideline methodologic quality and recommendation validity: a potential problem for practitioners. [Clin Chem 2006; Jan,52\(1\): 65-72.](#)

77 - [West F & Mitchell SA.](#)

West F & Mitchell SA. Evidence-based guidelines for the management of neutropenia following outpatient hematopoietic stem cell transplantation. [Clin J Oncol Nurs 2004; Dec,8\(6\): 601-613.](#)

78 - [Wickham RS et al](#)

Wickham RS et al. Taste changes experienced by patients receiving chemotherapy. [Oncology Nursing Forum 1999; 26:697-705.](#)

79 - [Woo SB & Schubert MM.](#)

Woo SB & Schubert MM. Graft-vs-host disease. [Crit Rev Oral Biol Med 1997; 8:201-216.](#)

80 - [Worthington HV et al.](#)

Worthington HV et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. [Cochrane Database Syst Rev 2006; \(2\). CD000978.](#)

81 - [Worthington HV et al.](#)

Worthington HV et al. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. [Cochrane Database Syst Rev 2004; \(2\). CD001973.](#)

82 - [www.cancer.gov/](#)

[www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/healthprofessional](#)

83 - [Referenties met betrekking tot meetinstrumenten](#)

Referenties met betrekking tot meetinstrumenten ([Hoofdstuk Scoren, tabel 5.1](#))

84 - [Bhattathiri VN et al.](#)

Bhattathiri VN et al. Influence of plasma GSH level on acute radiation mucositis of the oral cavity. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 29\(2\):383-6.](#)

85 - [Beck S](#)

Beck S. Prevention and management of oral complications in the cancer patient. Current issues in cancer nursing practice 1990;1(6):27-38

86 - [Dibble SI et al](#)

Dibble SI et al. MacDibbs Mouth Assessment. A new tool to evaluate mucositis in the radiation therapy patient. [Cancer Practice 1996;4\(3\):135-140.](#)

87 - [Dyck S](#)

Dyck S. Development of a staging system for chemotherapy-induced stomatitis. [Cancer Nursing 1991; 14\(1\):6-12.](#)

88 - [Donnelly JP et al](#)

Donnelly JP et al. A scheme for daily monitoring of oral mucositis in allogeneic BMT recipients. [Bone Marrow Transplantation 1992;9\(6\):409-413.](#)

89 - [Eilers J et al](#)

Eilers J et al. Development, testing, and application of the oral assessment guide. [Oncology Nursing Forum 1988;15\(3\):325-330.](#)

90 - [Ferretti GA et al](#)

Ferretti GA et al. Kaplan against oral infections and associated complications in patients receiving bone marrow transplants. [Journal of the American Dental Association 1987;114\(4\):461-467.](#)

91 - [Hickey AJ et al](#)

Hickey AJ et al. Effect of intravenous hyperalimentation and oral care on the development of oral stomatitis during cancer chemotherapy. [International Journal of Nursing Studies 1991;28\(4\):188-193.](#)

92 - Kolbinson DA et al

Kolbinson DA et al. Early oral changes following bone marrow transplantatoin. [Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology 1988;66\(1\):130-138.](#)

93 - Lieschke GJ et al

Lieschke GJ et al. Studies of oral neutrophil levels in patients receiving G-CSF after autologous marrow transplantation. [British Journal of Haematology 1992;82\(3\):589-595.](#)

94 - Lievens Y et al

Lievens Y et al. Does sucralfate reduce the acute side-effects in head and neck cancer treated with radiotherapy? A double-blind randomised trial. [Radiotherapy and Oncology 1998;47\(2\):149-153.](#)

95 - McGuire DB et al

McGuire DB et al. The 20 item oral mucositis index: reliability and validity in bone marrow and stem cell transplant patients. [Cancer Invest 2002;20\(7-8\):893-903.](#)

96 - Nieweg MR

Nieweg MR. Het ontwikkelen, valideren en het bepalen van de betrouwbaarheid van een Mondstatus Meetinstrument bij patiënten met kanker die met cytostatica worden behandeld. Doctoraalscriptie. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen; 1992.

97 - Schubert MM et al

Schubert MM et al. Clinical assessment scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. [Development of an oral mucositis index. Cancer 1992; 69\(10\):2469-77.](#)

98 - Shenep JL et al

Shenep JL et al. Efficacy of oral sucralfate suspension in prevention and treatment of chemotherapy-induced mucositis. J Pediatr. 1988; 113(4):758-63. [Erratum in: J Pediatr 1989; 114\(5\):900.](#)

99 - Sonis ST et al

Sonis ST et al. Wittes JP. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. [Mucositis Study Group. Cancer 1999; 15:85\(10\):2103-13.](#)

100 - Uitterhoeve RJ

Uitterhoeve RJ. Een intensief mondverzorgingsprotocol bij hematologische patiënten. Doctoraalscriptie. Maastricht: Universiteit Maastricht, 1997.

101 - Spijkervet FK et al

Spijkervet FK et al. Scoring irradiation mucositis in head and neck cancer patients. [J Oral Pathol Med 1989;18\(3\):167-71.](#)

102 - Tardieu C et al

Tardieu C et al.. Quantitative scale of oral mucositis associated with autologous bone marrow transplantation. [Eur J Cancer B Oral Oncol 1996; 32B\(6\): 381-7.](#)

103 - Walsh LJ et al

Walsh LJ et al. A scoring system for the quantitative evaluation of oral mucositis during bone marrow transplantation. [Spec Care Dentist. 1990;10\(6\):190-5.](#)

104 - World Health Organization.

World Health Organization. WHO Handbook for Reporting results of cancer treatment. Geneva: WHO: 1979.

105 - Trotti et al.

Trotti A et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. [Radiotherapy and Oncology 2003;66:253-262.](#)

106 - Potting & Van Achterberg, 2004

Potting CMJ & Van Achterberg T. Het meten van orale mucositis. Een literatuuronderzoek naar meetinstrumenten. [Verpleegkunde 2004;19\(4\):300-313.](#)

107 - [Scully & Epstein](#)

Scully C & Epstein JB. Oral health care for the cancer patiënt. [Eur J Cancer B Oral Oncol 1996;32B:281-292.](#)

108 - [Brown CG & Wingard](#)

Brown CG & Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis. [Seminars in Oncology Nursing 2004;20:16-21.](#)

109 - [Elting et al.](#)

Elting LS et al. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. [Cancer 2003;98:1531-1539.](#)

110 - [Bellm LA et al.](#)

Bellm LA et al. Defining clinically meaningful outcomes in the evaluation of new treatments for oral mucositis: oral mucositis patient provider advisory board. [Cancer Investigation 2002;20:793-800.](#)

111 - [Eilers J & Epstein JB](#)

Eilers J & Epstein JB. Assessment and measurement of oral mucositis. [Seminars in Oncology Nursing 2004;20:22-29.](#)

112 - [McGuire DB et al.](#)

McGuire DB et al. Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. [Oncology Nursing Forum 1999;20:1493-1502.](#)

113 - [Rose-ped AM et al.](#)

Rose-ped AM et al. Complications of radiation therapy for head and neck cancers. The patient's perspective. [Cancer Nursing 2002;25:461-467.](#)

114 - [Avritscher EB et al.](#)

Avritscher EB et al. Scope and epidemiology of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. [Seminars in Oncology Nursing 2004 ;20 :3-10.](#)

115 - [AVVV](#)

AVVV (Algemene Vergadering Verpleegkundigen & Verzorgenden). Criteria voor richtlijnen.

116 - [Graham I et al.](#)

Graham I et al. T. Evaluating the Quality and Content of International Clinical Practice Guidelines for Leg Ulcers: Preparing for a Canadian Adaptation. [CAET-Journal 2000a; 19\(3\): 15-31.](#)

117 - [Gradeworkinggroup](#)

[Gradeworkinggroup](#)

118 - [Atkins D et al.](#)

Atkins D et al. The GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: Critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. [BMC health Services Research 2004;4\(1\):38.](#)

119 - [Atkins D et al.](#)

Atkins D et al. The GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of

recommendations II: Pilot study of a new system. [BMC health Services Research 2005;5\(1\):25.](#)

119 - [Hadorn DC et al.](#)

Hadorn DC et al. Rating the quality of evidence for clinical practice guidelines. [J Clin Epidemiol 1996;49:749-754](#) .

120 - [Grade Working Group.](#)

Grade Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. [BMJ 2004; 328\(7454\):1490.](#)

121 - [Somerfield MR et al](#)

Somerfield MR et al. ASCO clinical practice guidelines: process, progress, pitfalls, and prospects. *Class Pap Curr Comments* 2000;4:881-886.

122 - [Sonis ST et al.](#)

Sonis ST et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. [J Clinical Oncology 2001;19:2201-2205.](#)

123 - [Cawley MM](#)

Cawley MM, Benson LM. Current Trends in Managing Oral Mucositis. *Clinical journal of oncology nursing.* 2005, volume 9, number 5. [[link](#)]

124 - [Epstein JB](#)

Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ. Oral Complications of Cancer and Cancer Therapy From Cancer Treatment to Survivorship *CA Cancer J Clin* 2012;62:400-422. VC 2012 American Cancer Society. [[link](#)]

125 - [Raber-Durlacher JE](#)

Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncology.* 2010 Jun;46(6):452-6 [[link](#)]

126 - [So WKW](#)

So WKW, Chan RJ, Chan DNS et al. Quality of life among head and neck cancer survivors at one year after treatment E systematic review. *European Journal of Cancer* 2012. Volume 48, Issue 15, pages 2391-2408. [[link](#)]

127 - [Trotti A](#)

Trotti A. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiotherapy And Oncology* 66(2003)253-262. [[link](#)]

128 - [Blijlevens N](#)

Blijlevens N, Schwekglens M, Bacon P. The prospective oral mucositis audit (POMA): epidemiology of oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008 Mar 20; 26(9):1519-25. [[link](#)]

129 - [Barratt A](#)

Barratt A, Trevena L, Davey HM et al. Use of decision aids to support informed choices about screening. *Brit Med J* 2004;329:507-10. [[link](#)]

130 - [Haywood K](#)

Haywood K, Marshall S, Fitzpatrick R. Patient participation in the consultation process: A structured review of intervention strategies. *Patient Educ Couns* 2006;63:12-23. [[link](#)]

131 - [Jansen J](#)

Jansen J, van Weert JCM, de Groot J et al. Emotional and informational patient cues: the impact of nurses' responses on recall. *Patient Educ Couns*, 2010 May;79(2):218-24. doi: 10.1016/j.pec.2009.10.010. *Epub* 2009 Dec 11. [[link](#)]

132 - [Jansen J](#)

Jansen J, van Weert J, van der Meulen N et al. Recall in older cancer patients: measuring memory for medical information. *Gerontologist*. 2008 Apr;48(2):149-57. [[link](#)]

**133 - [O'Connor AM](#)**

O'Connor AM, Bennett CL, Stacey D et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD001431. doi: 10.1002/14651858.CD001431.pub2. [[link](#)]

**134 - [Wensing M](#)**

Wensing M, Grol R. Patients' views on health care. A driving force for improvement in disease management. *Dis Manag Outcomes* 2000;7:117-25. [[link](#)]

**135 - [McGuire DB](#)**

McGuire DB, Fulton JS, Park J et al. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013 Nov;21(11):3165-77. doi: 10.1007/s00520-013-1942-0. Epub 2013 Sep 10. [[link](#)]

**136 - [Sonis ST](#)**

Sonis ST, Elting LS, Keefe D et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100(9 Suppl):1995-2025. [[link](#)]

**137 - [Quinn B](#)**

Quinn B, Potting CM, Stone R et al. Guidelines for the assessment of oral mucositis in adult chemotherapy, radiotherapy and haematopoietic stem cell transplant patients. *Eur J Cancer*. 2008; 44(1):61-72. [[link](#)]

**138 - [Nutting CM](#)**

Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:127-136. [[link](#)]

**139 - [Parliament MB](#)**

Parliament MB, Scrimger RA, Anderson SG et al. Preservation of oral health-related quality of life and salivary flow rates after inverse-planned intensity modulated radiotherapy (IMRT) for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Mar 1;58(3):663-73. [[link](#)]

**140 - [Vergeer MR](#)**

Vergeer MR, Doornaert PA, Rietveld DH et al. Intensity modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and improves health related quality of life: results of a nonrandomized prospective study using a standardized follow-up program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 May 1;74(1). [[link](#)]

**141 - [Zheng WK](#)**

Zheng WK, Inokuchi A, Yamamoto T et al. Taste dysfunction in irradiated patients with head and neck cancer. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2002 Apr;93(4):64-76. [[link](#)]

**142 - [Bos-den Braber J](#)**

Bos-den Braber J, Potting CM, Bronkhorst EM et al. Oral complaints and dental care of haematopoietic stem cell transplant patients: a qualitative survey of patients and their dentists. *Support Care Cancer*. 2015 Jan;23(1):13-9. [[link](#)]

**143 - [Cooperstein GJ](#)**

Cooperstein GJ, Epstein JB, Dietrich MS et al. Vanderbilt Head and Neck Symptom Survey version 2.0: report of the development and initial testing of a subscale for assessment of oral health. *Head Neck*. 2012;34(6):797-804. [[link](#)]

**144 - [Gussgard AM](#)**

Gussgard AM, Hope AJ, Jokstad A et al. Assessment of cancer therapy-induced oral mucositis using a patient-reported oral mucositis experience questionnaire. *PLoS One*. 2014 10;9(3):e91733. [[link](#)]

**145 - [Kushner JA](#)**

Kushner JA, Lawrence HP, Shoval I et al. Development and validation of a Patient-Reported Oral Mucositis Symptom (PROMS) scale. J Can Dent Assoc. 2008 ;74(1):59a-j. [\[link\]](#)

**146 - [Stiff PJ](#)**

Stiff PJ, Erder H, Bensinger WI et al. Reliability and validity of a patient self-administered daily questionnaire to assess impact of oral mucositis (OM) on pain and daily functioning in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Bone Marrow Transplant. 2006; 37(4):393-401. [\[link\]](#)

**147 - [Quinn B](#)**

Quinn B, Potting CM, Stone R et al. Guidelines for the assessment of oral mucositis in adult chemotherapy, radiotherapy and haematopoietic stem cell transplant patients. Eur J Cancer. 2008; 44(1):61-72. [\[link\]](#)

**148 - [Lalla RV](#)**

Lalla RV, Bowen J, Barasch A et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer. 2014;120(10):1453-61. [\[link\]](#)

**149 - [Worthington HV](#)**

Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2011(4):CD000978. [\[link\]](#)

**150 - [Blijlevens N](#)**

Blijlevens N, Chateau M de, Krivan G et al. In a high-dose melphalan setting, palifermin compared with placebo had no effect on oral mucositis or related patient's burden. Bone Marrow Transplant. 2013;48(7):966-71. Epub 2012/12/18. [\[link\]](#)

**151 - [Geuke M](#)**

Geuke M, Mank AP, Raber-Durlacher JE et al. Patient's perceptions with the use of cryotherapy for the prevention of oral mucositis Supp Care Cancer 2014 (Suppl 1): 81-S238 [\[link\]](#)

**152 - [Nicolatou-Galitis O](#)**

Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013 Nov;21(11):3179-89. [\[link\]](#)

**153 - [Peterson DE](#)**

Peterson DE, Öhrn K, Bowen et al. For the Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO): Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. Support Care Cancer (2013) 21:327-332. [\[link\]](#)

**154 - [Spielberger R](#)**

Spielberger R, Stiff P, Bensinger W et al. (2004) Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. N Engl J Med 351(25):2590-2598 [\[link\]](#)

**155 - [Stokman MA](#)**

Stokman MA, Spijkervet FKL. Behandeling van mucositis. Tandheelkundig jaar 2009. Bohn Stafleu van Loghum 2009 [\[link\]](#)

**156 - [Worthington HV](#)**

Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2011(4):CD000978. Epub 2011/04/15. [\[link\]](#)

**157 - [Peterson DE](#)**

Peterson DE, Öhrn K, Bowen J et al. Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. Support Care Cancer. 2013;21(1):327-32. Epub 2012/09/21. [\[link\]](#)

**158 - [Raber-Durlacher JE](#)**

Raber-Durlacher JE, Bultzingslowen I von, Logan RM et al. Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013;21(1):343-55. Epub 2012/09/19. [\[link\]](#)

**159 - Blijlevens N**

Blijlevens N, Chateau M de, Krivan G et al. In a high-dose melphalan setting, palifermin compared with placebo had no effect on oral mucositis or related patient's burden. Bone Marrow Transplant. 2013;48(7):966-71. Epub 2012/12/18. [[link](#)]

**160 - Migliorati C**

Migliorati C, Hewson I, Lalla RV et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013;21(1):333-41. Epub 2012/09/25. [[link](#)]

**161 - Nicolatou-Galitis O**

Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J et al. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013;21(11):3179-89. Epub 2013/05/25. [[link](#)]

**162 - Saunders DP**

Saunders DP, Epstein JB, Elad S et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013. Epub 2013/07/09 [[link](#)]

**163 - Yarom N**

Yarom N, Ariyawardana A, Hovan A et al. Systematic review of natural agents for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013;21(11):3209-21. Epub 2013/06/15. [[link](#)]

**164 - Jensen SB**

Jensen SB, Jarvis V, Zadik Y et al. Systematic review of miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013;21(11):3223-32. Epub 2013/08/01. [[link](#)]

**165 - Saunders D**

Saunders D, Epstein JB, Elad S et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. Multinational Association of Supportive Cancer Care (MASCC):update Clinical Practice Guidelines for Mucositis 2013 [[link](#)]

**166 - Clarkson JE**

Clarkson JE, Worthington HV, Furness S et al Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment 2010 [[link](#)]

**167 - Vardy J**

Vardy J, Agar M. Nonopioid Drugs in the Treatment of Cancer Pain. Clin Oncol 32:1677-1690 2014 [[link](#)]

**168 - Clarkson JE**

Clarkson JE, Worthington HV, Furness S et al. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Aug 4;(8):CD001973. doi: 10.1002/14651858.CD001973.pub4. [[link](#)]

**169 - Jensen SB**

Jensen SB, Jarvis V, Zadik Y et al. Systematic review of miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013;21(11):3223-32. Epub 2013/08/01. [[link](#)]

**170 - Migliorati C**

Migliorati C, Hewson I, Lalla RV et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013;21(1):333-41. Epub 2012/09/25. [[link](#)]

**171 - Saunders DP**

Saunders DP, Epstein JB, Elad S et al. For The Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis

in cancer patients. Support Care Cancer (2013) 21:3191–3207. [\[link\]](#)

# Bijlagen

## 1. Verantwoording

### BIJLAGE 1 Verantwoording

#### Werkwijze

##### Werkwijze richtlijn 2007

In 2007 is allereerst een knelpuntenanalyse uitgevoerd om inzicht te krijgen in de problemen die zorgverleners ervaren rondom het management van orale mucositis bij patiënten die worden behandeld met chemotherapie of radiotherapie. De knelpuntenanalyse bestond uit het uitzetten van een digitale vragenlijst onder tweehonderd leden van V&VN Oncologie. Op basis van de inventarisatie van de knelpunten zijn klinische vragen opgesteld. Deze klinische vragen vormen de uitgangsvragen voor de richtlijn. Vervolgens is een literatuuronderzoek uitgevoerd. Zowel bestaande systematische reviews als bestaande richtlijnen zijn geïnventariseerd. De wetenschappelijke conclusies in de richtlijn zijn ingedeeld naar niveau van bewijs volgens de GRADE-methodiek. Ook de aanbevelingen zijn volgens deze methodiek tot stand gekomen. Op basis van de resultaten van het literatuuronderzoek is het eerste concept van de richtlijn geschreven. Het concept is tijdens de expertbijeenkomsten besproken en aangevuld met overige overwegingen en aanbevelingen. De expertgroep bestond uit twaalf leden: vier verpleegkundigen, zes specialisten uit andere disciplines betrokken bij de zorg voor patiënten met kanker en twee patiënten die zelf orale mucositis ervaren hebben. Het beoordelen van de bruikbaarheid van de richtlijn heeft plaatsgevonden tijdens een proefimplementatie ('praktijktoets') van de conceptrichtlijn. Gedurende drie maanden is de conceptrichtlijn uitgeprobeerd en geëvalueerd op bruikbaarheid door verpleegkundigen en enkele specialisten zoals (tand)artsen en mondhygiënisten. De conceptrichtlijn die na de laatste expertbijeenkomst is ontstaan, is voorgelegd aan externe experts. Na bespreking van de externe beoordelingen in de projectgroep is de richtlijn aangepast en definitief vastgesteld.

##### Werkwijze richtlijn 2015

In 2014 is een projectgroep opgericht die zich ten doel heeft gesteld de richtlijn uit 2007 te reviseren. De projectgroep bestaat uit verpleegkundigen (*zie samenstelling projectgroep*). De projectgroep is op 24 maart 2014 voor de eerste maal bijeengekomen.

De projectgroep voerde het literatuuronderzoek uit en paste de bestaande teksten aan. De door de projectgroep gereviseerde teksten zijn medio juli 2014 aangeboden aan de multidisciplinaire expertgroep. De conceptteksten werden in de vergadering op 24 september 2014 besproken en vastgesteld door de expert- en projectgroepleden. Met fiat van alle betrokkenen is de conceptrichtlijn ter commentaar aangeboden aan het veld. De ontvangen commentaren zijn door de projectgroep besproken en naar aanleiding daarvan is de definitieve richtlijntekst ter autorisatie aangeboden aan alle verenigingen die een lid hebben gemandateerd in de project- of expertgroep.

##### Opstellen van aanbevelingen

De projectgroep heeft de juistheid van alle aanbevelingen uit de richtlijn van 2007 beoordeeld. De aanbevelingen die inhoudelijk niet actueel werden bevonden, zijn met instemming van alle werkgroepleden aangepast. Nieuwe aanbevelingen zijn toegevoegd op basis van de consensus based methodiek.

##### Methodiek

Elke module is gebaseerd op de richtlijn uit 2007 die is uitgewerkt middels de [GRADE-methodiek](#). De werkgroep heeft de tekst aangepast met behulp van [de consensus based methodiek](#).

##### Commentaarfase

De conceptrichtlijn is van 13 november 2014 tot 15 januari 2015 ter becommentariëring aangeboden op <http://richtlijnen database.nl/> en <http://www.oncoline.nl/> en aan de volgende partijen:

##### **Regionale partijen**

Relevante werkgroepen van IKNL

##### **Landelijke partijen**

Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (afdelingen: V&VN Oncologie, Verpleegkundig specialisten, Palliatieve Zorg)

Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH)

Nederlandse Vereniging van Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied

Nederlandse Vereniging van Mondhygiënisten (NVM)

Nederlandse Vereniging van Tandartsen (NVT)

Levenmetkanker (voorheen NFK)  
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)  
Landelijke Werkgroep Diëtisten Oncologie (LWDO)  
Nederlandse Vereniging voor Diëtisten (NVD)  
Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)  
Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF)  
VERENSO  
Palliactief  
College voor zorgverzekeringen (CVZ)  
Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ)  
Nefarma  
Koningin Wilhelmina Fonds Nederlandse Kankerbestrijding (KWF)  
Zorgverzekeraars Nederland (ZN)  
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS)  
Nederlandse Vereniging van ziekenhuizen (NVZ)  
Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU)

De input vanuit het veld optimaliseert de kwaliteit en de toepasbaarheid van de conceptrichtlijn en genereert landelijk draagvlak voor de richtlijn. Circa 38 respondenten (zowel individuen als groepen) maakten van deze mogelijkheid gebruik. Alle commentaren werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de richtlijnwerkgroep. Een overzicht van de commentaren en de reacties van de werkgroep is opgenomen in het document Commentaar Orale mucositis. De richtlijn is in een plenaire vergadering op 4 februari 2015 inhoudelijk vastgesteld. Ten slotte is de richtlijn ter autorisatie/ter accordering gestuurd naar de betrokken verenigingen/instanties:

- Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH)
- Nederlandse Vereniging van Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
- Nederlandse Vereniging van Mondhygiënist(en) (NVM)
- Nederlandse Vereniging van Tandartsen (NVT)
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)
- Levenmetkanker (voorheen NFK)

### **Zoekverantwoording**

De eerste versie van de richtlijn is in 2007 opgesteld met behulp van de evidence based methodiek (GRADE). De revisie van de richtlijn in 2014/2015 is uitgevoerd door middel van de consensus based methodiek. Bij de consensus based methodiek zijn teksten gebaseerd op evidence. Deze evidence is door de werkgroepleden zelf verzameld en verwerkt. Voor consensus based richtlijnteksten is er geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd en worden de artikelen niet methodologisch beoordeeld. Er wordt geen level of evidence toegekend aan de studies en er wordt geen niveau van bewijs toegekend aan de conclusies. In de formulering van de conclusies wordt wel rekening gehouden met de onderliggende evidence. De werkgroep heeft gezocht naar richtlijnen en reviews die in de periode vanaf de publicatie van de richtlijn in 2007 tot april 2014 zijn gepubliceerd.

### **Geldigheid**

#### Actualisatie

Deze module is goedgekeurd op 1 juni 2015. IKNL bewaakt samen met betrokken verenigingen de houdbaarheid van deze en andere onderdelen van de richtlijn. Zo nodig wordt de module tussentijds op onderdelen bijgesteld.

#### Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren.

Integraal Kankercentrum Nederland draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

#### Juridische betekenis van richtlijnen

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken.

Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts.

## **Algemene gegevens**

### Initiatief

V&VN en IKNL

### Autoriserende en betrokken verenigingen

- Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH)
- Nederlandse Vereniging van Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
- Nederlandse Vereniging van Mondhygiënist(en) (NVM)
- Nederlandse Vereniging van Tandartsen (NVT)
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)

### De volgende verenigingen stemmen in met de inhoud

- Levenmetkanker (voorheen NFK)

### Financiering

Deze richtlijn is gefinancierd door Integraal Kankercentrum Nederland. De inhoud van de richtlijn niet beïnvloed door de financierende instantie.

### Procesbegeleiding en verantwoording

IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) is het kennis- en kwaliteitsinstituut voor professionals en bestuurders in de oncologische en palliatieve zorg. IKNL draagt bij aan het verbeteren van de zorg rond kanker door het verzamelen van gegevens, het opstellen van richtlijnen, het bewaken van kwaliteit en het faciliteren van samenwerkingsverbanden. Het doel van IKNL is de beste zorg voor iedere oncologische en palliatieve patiënt. IKNL werkt aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast het reviseren van richtlijnen faciliteert IKNL ook het onderhoud, het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen.

De kwaliteit van ontwikkelen, implementeren en evalueren van evidence en consensus based richtlijnen waarborgt IKNL door aan te sluiten bij de criteria opgesteld in de Richtlijn voor Richtlijnen (maart 2012), AGREE II en de Medisch specialistische richtlijnen 2.0.

## **Samenstelling werkgroep**

Alle werkgroepleden zijn afgevaardigd namens wetenschappelijke- en beroepsverenigingen en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng. Bij de samenstelling van de werkgroep is geprobeerd rekening te houden met landelijke spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen/instellingen en vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen/ disciplines. De patiënten zijn eveneens vertegenwoordigd.

### **Werkgroepleden richtlijn 2015**

Mw. C. Braat, verpleegkundige - Erasmus MC - Daniël den Hoed (voordracht V&VN Oncologie)  
Mw. K.H.M. Hendricks (tot april 2014), verpleegkundige - Jeroen Bosch Ziekenhuis  
Dhr. dr. A.P.M. Mank, verpleegkundige, onderzoeker - Academisch Medisch Centrum  
Mw. dr. C. Potting, verpleegkundige, onderzoeker - Universitair Medisch Centrum St. Radboud  
Mw. J. Schilstra (vanaf mei 2014), verpleegkundig expert - Leids Universitair Medisch Centrum

### **Expertgroepleden richtlijn 2015**

Mw. prof. dr. N.M.A. Blijlevens, internist hematoloog - Radboudumc (namens NVvH)  
Dhr. drs. W.W. Braunius, kno-arts - UMC Utrecht (namens KNO-vereniging)  
Mw. C.E.I.M van Dierendonck-Ferwerda, patiëntvertegenwoordiger (namens Levenmetkanker/Hematon)  
Dhr. P. Godefrooij, patiëntvertegenwoordiger (namens Levenmetkanker)  
Mw. drs. W. Sanderink, voorzitter NVT (namens NVT)  
Mw. dr. O.B. Wijers, radiotherapeut-oncoloog - Radiotherapeutisch Instituut Friesland (namens NVRO)  
Mw. dr. J.E. Raber-Durlacher, tandarts - Academisch Medisch Centrum Amsterdam en Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA) (namens NVT)

Mw. dr. M.A. Stokman, mondhygiënist/klinisch onderzoeker - Universitair Medisch Centrum Groningen (namens NVM)

### **Werkgroepleden richtlijn 2007**

Samenstelling Projectgroep

Mw. ir. C. Schröder-Baars, adviseur - Landelijk Expertisecentrum Verpleging en Verzorging (LEVV)

Dhr. prof. dr. T. van Achterberg, onderzoeker - Universitair Medisch Centrum St. Radboud

Dhr. dr. P. Donnelly, microbioloog - Universitair Medisch Centrum St. Radboud

Mw. drs. C. Potting, verpleegkundige, onderzoeker - Universitair Medisch Centrum St. Radboud

Mw. dr. A. Francke, onderzoeker - Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (NIVEL)

Dhr. drs. P. Mistiaen, verpleegkundige, onderzoeker - Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (NIVEL)

Mw. E. Elfrink, verpleegkundige - V&VN Oncologie, (zitting in projectgroep tot 26 oktober 2006)

Mw. D. van Benthem, verpleegkundige - V&VN Oncologie (zitting in projectgroep vanaf 26 oktober 2006)

Mw. drs. J. van den Bogert, beleidsmedewerker - Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC)

### Samenstelling expertgroep

Dhr. A.P.M. Mank, verpleegkundige, onderzoeker - Academisch Medisch Centrum

Mw. dr. J.W. Baars, medisch oncoloog - Nederlands Kanker Instituut

Dhr. prof. dr. G.J. Hordijk, KNO-arts, hoofd-halsoncoloog - Universitair Medisch Centrum Utrecht

Mw. dr. N. Blijlevens, hematoloog - Universitair Medisch Centrum St. Radboud

Mw. dr. J.E. Raber-Durlacher, tandarts - Leids Universitair Medisch Centrum; Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam

Mw. dr. M.A. Stokman, mondhygiënist - Universitair Medisch Centrum Groningen

Dhr. dr. P. Donnelly, microbioloog - Universitair Medisch Centrum St. Radboud

Mw. K.H.M. Hendricks, verpleegkundige - Jeroen Bosch Ziekenhuis (voordracht V&VN Oncologie)

Mw. C. Burghout, verpleegkundige - Jeroen Bosch Ziekenhuis

Mw. M.C.M. van der Lans, verpleegkundige - Erasmus MC - Daniël den Hoed, (voordracht V&VN Oncologie)

Mw. C. Braat, verpleegkundige - Erasmus MC - Daniël den Hoed (voordracht V&VN Oncologie)

Dhr. G.G.A. Bruin, cliënt

Dhr. W. Toutenhoofd, cliënt

### **Belangenverklaringen**

Om de beïnvloeding van de richtlijnontwikkeling of formulering van de aanbevelingen door conflicterende belangen te minimaliseren, zijn de leden van werkgroep gemandateerd door de wetenschappelijke- en beroepsverenigingen.

Alle werkgroepleden hebben bij aanvang en bij de afronding van het richtlijntraject een belangenverklaring ingevuld. Hiermee geven de werkgroepleden aan onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn. De bevindingen zijn schriftelijk vastgelegd in de belangenverklaring en opvraagbaar via [info@iknl.nl](mailto:info@iknl.nl).

### **Patiëntenperspectief**

Bij de ontwikkeling van deze richtlijn is in 2007 gebruik gemaakt van de input van patiënten. Bij de revisie van deze richtlijn in 2014/2015 heeft dit opnieuw plaatsgevonden. Twee patiëntvertegenwoordigers namen zitting in de expertgroep (één ervaringsdeskundige op het gebied van orale mucositis en één deskundige op het gebied van richtlijnontwikkeling).

Deze input is nodig voor de ontwikkeling van kwalitatief goede richtlijnen. Goede zorg voldoet immers aan de wensen en eisen van zowel zorgverlener als patiënt.

Door middel van onderstaande werkwijze is informatie verkregen en zijn de belangen van de patiënt meegenomen:

- De patiëntvertegenwoordigers waren aanwezig bij de vergadering van de expertgroep. De patiëntvertegenwoordigers hebben de conceptteksten beoordeeld, om het patiëntenperspectief in de formulering van de definitieve tekst te optimaliseren.
- Levenmetkanker (voorheen NFK) is geconsulteerd in de externe commentaarronde.

### **Implementatie**

Bevorderen van het toepassen van de richtlijn in de praktijk begint met een brede bekendmaking en verspreiding van de richtlijn.

Bij verdere implementatie gaat het om gerichte interventies om te bevorderen dat professionals de nieuwe kennis en kunde opnemen in hun routines van de oncologische en palliatieve zorgpraktijk, inclusief borging

daarvan.

Als onderdeel van elke richtlijn stelt IKNL een implementatieplan op.

Activiteiten en interventies voor verspreiding en implementatie vinden zowel op landelijk als regionaal niveau plaats. Deze kunnen eventueel ook op maat gemaakt worden per instelling of specialisme. Informatie hierover is te vinden op [www.iknl.nl/opleidingen](http://www.iknl.nl/opleidingen).

Het implementatieplan bij deze richtlijn (bijlage X) is een belangrijk hulpmiddel om effectief de aanbevelingen uit deze richtlijn te implementeren voor de verschillende disciplines.

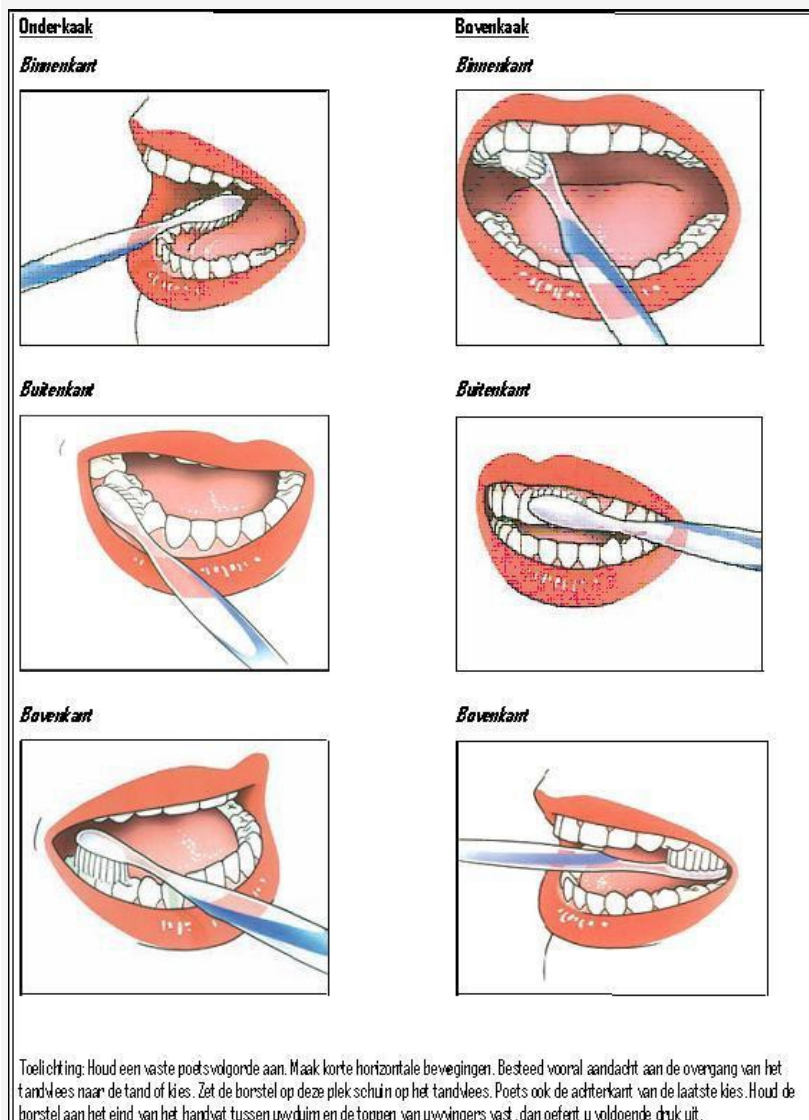
## 2. Richtlijn Hoofd-halstumoren

De richtlijn Hoofd-halstumoren kunt u [hier](#) inzien.

## 3. Poetsinstructie gebit

Bron: Ivoren Kruis.

Zie ook de [website](#) van het Ivoren Kruis.



## 4. Anatomische gebieden van de mond

Bij de mondinspectie worden de volgende (negen) anatomische gebieden van de mond systematisch bekeken.



1) Binnenzijde lippen

2) Tand en tandvlees



3) Binnenzijde wang



4) Harde gehemelte (palatum)



5) Zachte gehemelte



6) Tong



7) Zijkant tong



8) Onderzijde tong



## 9) Mondbodem



Richtlijn: Orale mucositis (1.0)

Bron: <http://adolfoarthur.com/ingles/examen.htm>

### 5. Beschrijving hanteerbare meetinstrumenten

In deze bijlage is een beschrijving van meetinstrumenten opgenomen. In [bijlage 6](#) zijn instrumenten weergegeven.

#### 20 Item Oral Mucositis Index (OMI-20)

De OMI-20 95 is een aanpassing van de 34 Oral Mucositis Rating Scale van Schubert [1992<sup>97</sup>]. De OMI-20 bestaat uit het bepalen van roodheid en laesies op negen plaatsen in de mond en de mate van oedemen en atrofie op één plaats. Alle items kunnen 0 tot 3 punten scoren met een mogelijke totaalscore van 0 tot 60 punten. De OMI-20 bevat items die het meest gebruikt worden in meetinstrumenten en lijkt hanteerbaar.

#### Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS)

De OMAS is ontwikkeld door Sonis [1999<sup>99</sup>]. Een panel van experts ontwikkelde met de OMAS een meetinstrument dat objectieve en subjectieve indicatoren van orale mucositis apart van elkaar meet. Roodheid en laesies worden op negen plaatsen in de mond bepaald. Mondpijn en moeilijkheden met slikken worden met behulp van een Visual Analogue Scale VAS bepaald. Tot slot wordt de mogelijkheid tot eten door de patiënt bepaald. De objectieve symptomen (roodheid en laesies) hebben een sterke correlatie met de subjectieve symptomen (pijn en slikken). Het instrument levert niet één uiteindelijke score op. De onderzoekers geven aan dat het instrument gemakkelijk te gebruiken is en minder dan vijf minuten in beslag neemt. Voor het bepalen van roodheid werd een kleurenkaart gebruikt. Er is niet beschreven hoe deze kleurenkaart eruitzag en gebruikt werd.

#### World Health Organization Grading of Mucositis (WHO)

Het veelgebruikte WHO-instrument [104] is ontstaan op basis van consensus van een aantal experts gespecialiseerd in de oncologie. Het instrument deelt de ernst van orale mucositis in in van tevoren omschreven categorieën. Per categorie (of graad) zijn de symptomen beschreven. Het WHO-instrument combineert objectieve veranderingen in het slijmvlies met functionele uitkomstmaten (mogelijkheid tot eten) om tot een score te komen. Het aantal symptomen varieert per categorie; de symptomen zijn niet gedefinieerd. Door zijn eenvoud lijkt het instrument hanteerbaar: er wordt naar slechts vier items gekeken. Probleem bij dit instrument is echter dat de vier factoren laesies, pijn, kleur en kunnen eten of drinken niet in elke categorie terugkomen. Hierdoor is het verloop van de mucositis alleen af te lezen aan 'de mogelijkheid om te kunnen eten en drinken'. Tijdens het ziekteverloop kunnen er echter andere oorzaken zijn dan orale mucositis, die de patiënt belemmeren in eten en drinken. Hierdoor kan er bias ontstaan.

#### Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versie 4.03

Het CTCAE, ontwikkeld vanuit het National Cancer Institute (NCI). Het is een instrument om bijwerkingen in de brede zin te inventariseren en is een alom gebruikt instrument in veel verschillende oncologische onderzoeks- en vakgebieden zoals de radiotherapie en de stamceltransplantatie. Het bestaat uit 26 verschillende systeem- en orgaangebieden waarbij de orale mucositis valt onder de gastrointestinale bijwerkingen. De versie voor patiënten die met radiotherapie behandeld worden, is gebaseerd op uitsluitend objectieve bevindingen (pijn en voedingsinname).

#### Daily Mucositis Score (DMS)

Donnelly [1992<sup>88</sup>] ontwikkelde het Daily Mucositis Score-instrument om bij patiënten die een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) ondergaan een verband te kunnen leggen tussen mucositis enerzijds en koorts en infectie anderzijds. Het instrument meet vijf, helder omschreven, items: erytheem, laesies, oedeem, pijn en slikproblemen. Aan de items kunnen vier verschillende graderingen toegekend worden. Door de waarden bij elkaar op te tellen, ontstaat de Daily Mucositis Score op een schaal van 0 tot 15. Door zijn eenvoud lijkt dit instrument te gebruiken in de dagelijkse verpleegkundige praktijk [Potting 2004<sup>106</sup>].

## 6. Meetinstrumenten

Bijlage 6 vindt u [hier](#).

## 7. Verantwoording methodieken

### GRADE-methodiek

GRADE staat voor Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. De GRADE methodiek is ontwikkeld door een commissie binnen The Cochrane Collaboration [Gradeworkinggroup<sup>117</sup>, Atkins 2004<sup>118</sup>, Atkins 2005<sup>119</sup>]. Als belangrijkste reden voor het ontwikkelen van deze methode geven zij aan dat zij de uniformiteit, transparantie, systematiek en eenvoud van bestaande methoden voor het bepalen van de kwaliteit van evidence en de sterkte van aanbevelingen op het gebied van gezondheidszorg willen verbeteren.

De projectgroep heeft in 2007 voor gebruik van de GRADE methodiek gekozen, omdat dit de enige methode is waarbij niet alleen de kwaliteit van de studies wordt meegewogen, maar waarbij ook wordt gekeken naar welke uitkomstmaten meegenomen moeten worden en waarbij voor elke interventie de balans van voor- en nadelen wordt opgemaakt. Ook kan met behulp van deze methode de sterkte van de aanbevelingen worden bepaald. Een beperking is echter wel dat deze methodiek niet specifiek voor een review van reviews is ontwikkeld.

Daarnaast is de methodiek met name bedoeld voor het beoordelen van de kwaliteit van studies waarvoor de dubbelblind uitgevoerde, gerandomiseerde klinische trial de gouden standaard is.

De methodiek is niet geschikt voor het beoordelen van de kwaliteit van studies naar validiteit, betrouwbaarheid en responsiviteit van meetinstrumenten. Andere methodieken waren ook niet bruikbaar hiervoor, omdat de review van meetinstrumenten geen methodische beschrijving geeft van de geïncludeerde studies [Potting 2004<sup>106</sup>].

Het uiteindelijke doel van de GRADE-methodiek is het formuleren van aanbevelingen op basis van het niveau van de bewijslast. De bewijslast zegt iets over de robuustheid van de onderzoeksresultaten. Naarmate de robuustheid toeneemt is het waarschijnlijker dat het verschil in uitkomst tussen de onderzoeksgroepen kan worden toegeschreven aan de interventie en niet aan andere, onbedoelde zaken. Het niveau van bewijslast wordt onderverdeeld in High, Moderate, Low en Very low. Naar aanleiding van de resultaten van de praktijktoets zijn deze termen voor deze richtlijn in het Nederlands vertaald: Hoog, Gemiddeld, Laag en Erg laag.

Dit wordt als volgt omschreven:

Niveau van bewijslast	Omschrijving
HOOG (HIGH)	Het is <i>zeer onwaarschijnlijk</i> dat verder onderzoek de conclusie zal veranderen. (Further research is <i>very unlikely</i> to change our confidence in the estimate of effect.)
GEMIDDELD (MODERATE)	Het is <i>mogelijk</i> dat verder onderzoek de conclusie zal veranderen. (Further research is <i>likely</i> to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.)
LAAG (LOW)	Het is <i>zeer waarschijnlijk</i> dat verder onderzoek de conclusie zal veranderen. (Further research is <i>very likely</i> to have an important impact on our confidence in the estimate of the effect and is likely to change the estimate.)
ERG LAAG (VERY LOW)	De conclusie is <i>erg twijfelachtig</i> . (Any estimate is <i>very uncertain</i> .)

De richtlijnontwikkelaars hebben de volgende stappen doorlopen om aanbevelingen te formuleren:

Stap 1. Bepalen relatieve belangrijkheid uitkomstmaten

Stap 2. Bepalen van het niveau van bewijs

Stap 3. Opmaken van de balans voor elke interventie

Stap 4. Formuleren van de aanbeveling  
Hieronder worden de stappen verder toegelicht.

#### Stap 1. Bepalen relatieve belangrijkheid uitkomstmaten

Allereerst heeft de expertgroep de relatieve belangrijkheid van de uitkomstmaten bepaald. Uitkomstmaten zijn belangrijker naarmate zij een grotere rol spelen bij de keuze van een interventie in de dagelijkse praktijk. Dit is van belang omdat de studies niet altijd de voor orale mucositis belangrijke uitkomstmaten hebben gemeten. Om de relatieve belangrijkheid te bepalen hebben de experts elke uitkomstmaat uit de review(s) gescoord op een 5-punts-schaal. Ook konden uitkomstmaten worden toegevoegd.

Zij hebben dit gedaan voor de preventie en de behandeling apart. Er is een gemiddelde score berekend en hiervan is een overzicht bepaald. Tijdens de expertbijeenkomst zijn deze scores voorgelegd en hebben de experts op basis van consensus de belangrijkste uitkomstmaten bepaald.

#### Stap 2. Bepalen van het niveau van bewijslast

Drie leden van de projectgroep (CP, PM en EP), waaronder de reviewers, hebben het niveau van de bewijslast bepaald. Dit valt uiteen in twee substappen.

##### *1. Individuele bepaling niveau van bewijslast*

Elk projectgroep lid bepaalde het niveau van bewijslast voor elke uitkomstmaat en ging als volgt te werk:

a. Onderzoeksdesign van de studies in de reviews bepaalde de uitgangsmaat voor het niveau van de bewijslast, waarbij

- RCT = HOOG
- quasi-experiment = GEMIDDELD
- observationeel = LAAG
- ander onderzoek = ERG LAAG

b. Aan de hand van een aantal criteria verhoogde of verlaagde het projectgroep lid het niveau van de bewijslast. Het niveau werd verlaagd bij:

- ernstige beperkingen in de onderzoeksmethode: -1
- zeer ernstige beperkingen in de onderzoeksmethode: -2
- belangrijke tegenstrijdige resultaten: -1
- enige onzekerheid over overeenkomst doelgroep richtlijn en onderzoekspopulatie studie: -1
- grote onzekerheid over overeenkomst doelgroep richtlijn en onderzoekspopulatie studie: -2
- weinig of onnauwkeurige onderzoeksgegevens: -1
- grote kans op vertekening van de uitkomsten: -1

Het niveau werd verhoogd bij:

- relatieve risico  $>2$  ( $<0.5$ ) van 2 of meer observationele studies: +1
- relatieve risico  $>5$  ( $<0.2$ ): +2
- evidence voor een dosis effect verschil: +1
- alle andere verklaringen voor het verschil in resultaat tussen de onderzoeksgroepen zouden de uitkomst hebben verminderd: +1

De reviewers hebben geen enkele keer het niveau van studies verhoogd. Bij veel studies werd het niveau verlaagd. Redenen hiervoor waren vooral beperkingen in de onderzoeksmethode en weinig of onnauwkeurige onderzoeksgegevens. Soms waren er tegenstrijdige resultaten of kwam de onderzoekspopulatie niet geheel overeen met de doelgroep van de richtlijn.

##### *2. Integrale niveau van bewijslast*

Na het bepalen van de bewijslast voor elke uitkomstmaat bepaalde elk projectgroep lid de integrale bewijslast over alle belangrijke uitkomstmaten. Hierna werden de individuele resultaten met elkaar vergeleken. In circa 20% was er overeenkomst. Bij de verschillen in overeenkomst was circa 95% echter niet groter dan één niveau. Daar waar er verschil was, werd snel consensus bereikt in 2 bijeenkomsten op basis van discussie over de informatie in de reviews. Beperking was daarbij dat er uitgegaan moest worden van de gegevens in de reviews en niet van de primaire studies.

**Stap 3 Opmaken van de balans voor elke interventie**

De expertgroepleden maakten de balans op van elke interventie. Het gaat bij het opmaken van de balans om het afwegen van de voor- en nadelen van elke interventie voor de patiënten. De voordelen zijn de gewenste uitkomsten (b.v. afwezigheid ziekte), de nadelen zijn de ongewenste uitkomstmaten (b.v. bijwerkingen). Bij het bepalen van de balans zijn tevens de overige overwegingen meegenomen. De lijst van 'overige overwegingen' is gebruikt om te structureren:

*Patiëntenperspectief*

- behoeften en verwachtingen van de patiënt
- de te verwachten compliance
- de te verwachten tevredenheid over de uitkomst van de interventie
- toegankelijkheid tot de zorginterventie
- wet- en regelgeving die betrekking heeft op de patiënt

*Professioneel perspectief*

- risico's die professional loopt bij toepassen van de interventie
- tijdsbesparing/verlies aan tijd door invoeren van de interventie
- klinische autonomie
- bereidheid tot vernieuwde kennis en vaardigheden
- attitude, normen en waarden van de professional
- (organisatie)cultuur van de verschillende professionals

*Veiligheid*

- bijwerkingen (op basis van expertise)
- risico's of complicaties op korte termijn
- risico's of complicaties op lange termijn
- beschikbaarheid van voorzieningen
- voorzieningen beschikbaar in Nederland
- (benodigde) ervaring en deskundigheid van professionals

*Kosten**Organisatie van zorg*

- op welke wijze de organisatie van zorg aangeboden moet worden
- grootte van de verandering in de organisatie/zorgproces
- infrastructuur door implementatie
- vergoeding door zorgverzekeraars
- politieke en strategische consequenties

*Juridische consequenties*

- wet- en regelgeving die betrekking heeft op de professional
- specifieke wet- en regelgeving voor de besproken interventie(s)

**4. Formuleren van de aanbeveling**

Voorafgaand aan de expertbijeenkomsten heeft elke expert op basis van de resultaten, het niveau van de bewijslast, de balans van elke interventie en de overige overwegingen voor elke interventie een aanbeveling geformuleerd in termen van '(probably) do it' of '(probably) don't do it'. Ook deze termen zijn naar het Nederlands vertaald: '(misschien) doen', '(misschien) niet doen'.

<b>Aanbeveling</b>	<b>Balans</b>
Doen	De interventie doet duidelijk meer goed dan kwaad
Misschien doen	Er is belangrijke wisselwerking tussen de voor- en nadelen
Misschien niet doen	

	Het is niet duidelijk of de interventie meer goed dan kwaad doet
Niet doen	De interventie doet duidelijk niet meer goed dan kwaad

Tijdens de expertbijeenkomst is tot consensus gekomen middels argumentatie op basis van informatie uit de reviews.

### Consensus based methodiek

Consensus based teksten zijn gebaseerd op evidence. Deze evidence is door de werkgroepleden zelf verzameld en verwerkt. Voor consensus based richtlijnteksten is er geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd en worden de artikelen niet methodologisch beoordeeld. Er wordt geen level of evidence toegekend aan de studies en er wordt geen niveau van bewijs toegekend aan de conclusies. De formulering van de conclusie hangt af van de onderliggende artikelen (zie tabel 1 en 2).

**Tabel 1. Formulering van conclusies voor diagnostische interventies**

Conclusie gebaseerd op	Formulering
<ul style="list-style-type: none"> <li>Eén systematische review die ten minste enkele diagnostische studies bevat van goede kwaliteit en waarbij voldoende rekening wordt gehouden met de onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests.</li> <li>Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde diagnostische studies van goede kwaliteit</li> </ul> <p>Goede kwaliteit betreft: vergelijking met referentietest, beschrijving indextest en onderzochte populatie, voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten, tevoren gedefinieerde afkapwaarden, blinding van index en referentietest.</p>	Het is aangetoond dat...
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde diagnostische studies van matige kwaliteit.</li> </ul> <p>Matige kwaliteit betreft: vergelijking met referentietest, beschrijving indextest en onderzochte populatie, maar niet alle kenmerken die bij goede kwaliteit worden genoemd.</p>	Het is aannemelijk dat...
<ul style="list-style-type: none"> <li>Eén diagnostische studie (van goede of matige kwaliteit) of</li> <li>Niet vergelijkend onderzoek</li> </ul>	Er zijn aanwijzingen dat...
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mening van deskundigen (bijvoorbeeld werkgroepleden)</li> </ul>	De werkgroep is van mening dat...

**Tabel 2. Formulering van conclusies voor therapeutische interventies**

Conclusie gebaseerd op	Formulering
<ul style="list-style-type: none"> <li>Eén systematische review die ten minste enkele RCT's van goede kwaliteit en met voldoende omvang bevat of</li> </ul>	Het is aangetoond dat...

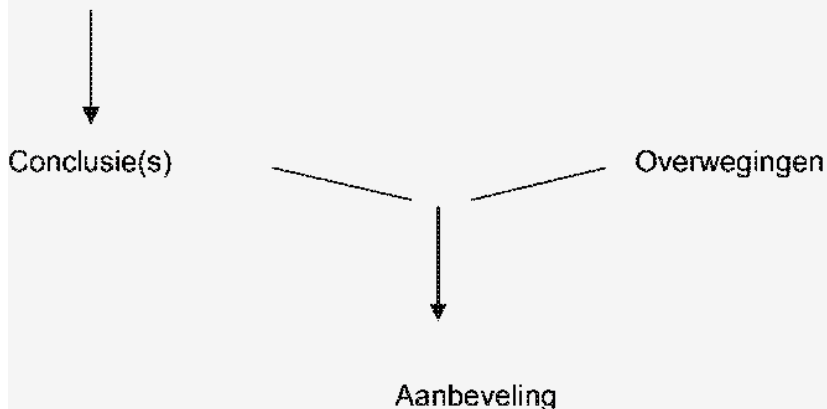
- |  |                                   |
|--|-----------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde RCT's van goede kwaliteit en voldoende omvang.</li> </ul>  | Het is aannemelijk dat...         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde RCT's van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of</li> <li>• Twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken (niet-gerandomiseerd: vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle onderzoek)</li> </ul>                  | Er zijn aanwijzingen dat...       |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eén RCT van goede kwaliteit en voldoende omvang of</li> <li>• Eén RCT van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd: vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle onderzoek) of</li> <li>• Niet vergelijkend onderzoek</li> </ul> | De werkgroep is van mening dat... |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)</li> </ul>  |                                   |

**Methode voor het formuleren van 'Overwegingen'**

***Naast de conclusies uit de literatuur zijn er andere overwegingen die kunnen meespelen bij het formuleren van de aanbeveling. Deze aspecten worden besproken onder het kopje 'Overwegingen' in de richtlijntekst. Hierin wordt de context van de dagelijkse praktijk beschreven en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de conclusie(s) in combinatie met deze overwegingen.***

Per uitgangsvraag:

Samenvatting literatuur



**Checklist 'Overwegingen'**

***Eén of meerdere conclusies leiden tot één aanbeveling. Bij consensus based richtlijnen wordt voor de formulering van de aanbeveling één checklist 'Overwegingen' gebruikt. Deze checklist en de bijbehorende uitleg kunnen ook worden gebruikt bij het schrijven van de overwegingen.***

***Als een bepaald diagnostisch instrument of bepaalde behandeling volgens de conclusies niet werkzaam is, dient geen gebruik gemaakt te worden van dit diagnostisch instrument of deze behandeling. Overwegingen dragen dan niet bij en worden niet beschreven.***

**Checklist overwegingen**

Items	A) Wordt het item meegewogen in het opstellen van de concept aanbeveling?	B) Van de geselecteerde items aangeven welk effect het heeft op de concept aanbeveling
•1. Klinische relevantie	Ja	Versterkt
	Nee	Neutraal Verzwakt, blijft dezelfde richting Verzwakt, verandert van richting
2. Veiligheid	Ja	Versterkt
	Nee	Neutraal Verzwakt, blijft dezelfde richting Verzwakt, verandert van richting
3. Patiënten perspectief	Ja	Versterkt
	Nee	Neutraal Verzwakt, blijft dezelfde richting Verzwakt, verandert van richting
4. Professioneel perspectief	Ja	Versterkt
	Nee	Neutraal Verzwakt, blijft dezelfde richting Verzwakt, verandert van richting
5. Kosten effectiviteit	Ja	Versterkt
	Nee	Neutraal Verzwakt, blijft dezelfde richting Verzwakt, verandert van richting
6. Organisatie	Ja	Versterkt
	Nee	Neutraal Verzwakt, blijft dezelfde richting Verzwakt, verandert van richting
7. Maatschappij	Ja	Versterkt
	Nee	Neutraal Verzwakt, blijft dezelfde richting Verzwakt, verandert van richting

Uitleg items checklist 'overwegingen'

1. Klinische relevantie: bepalen door professionals en evt. literatuuronderzoek

- Sterkte van het effect vergeleken met geen interventie
- Consistentie van het beschikbare bewijs uit de verschillende studies
- Generaliseerbaarheid
- *Voorbeeld: een bepaalde behandeling kan een significante verbetering van symptomen geven die patiënten echter niet als zodanig ervaren, dus klinisch niet relevant.*

2. Veiligheidsissues: bepalen door professionals en evt. literatuuronderzoek

- Bijwerkingen, risico's of complicaties op korte en lange termijn
- Gebruik bij comorbiditeit/gelijktijdig gebruik medicatie en/of interventie
- *Voorbeeld: fysieke comorbiditeit kan bepaalde behandelingen uitsluiten.*

3. Patiëntenperspectief: bepalen door professionals, patiënten en eventueel literatuuronderzoek

- Voorkeuren/te verwachten compliance/te verwachten tevredenheid/kwaliteit van leven
- *Voorbeeld: diagnostiek of behandeling waarvoor minder ziekenhuisbezoek nodig is; behandeling die makkelijker toe te dienen is; behandeling die sneller effect laat zien.*

4. Professioneel perspectief: bepalen door professionals

- Kennis en ervaring met technieken/therapie

- Risico's die professional loopt bij het toepassen van de interventie/tijdbesparing of het verlies aan tijd door het invoeren van de interventie
- Houding, normen en waarden van de professional
- *Voorbeeld: een nieuwe techniek die nog niet alle professionals beheersen.*

5. Kosteneffectiviteit: bepalen door professionals, indien gewenst en mogelijk kosteneffectiviteits-analyse door expert

- - Kosteneffectiviteit in verhouding tot bestaande ingrepen/behandelingen voor deze ziekte.

6. Organisatorische factoren: bepalen door professionals

- De beschikbaarheid/aanwezigheid van faciliteiten & medicijnen
- De wijze waarop de organisatie van de zorg aangeboden dient te worden/grootte van de verandering in de organisatie-zorgproces/infrastructuur voor implementatie
- *Voorbeeld: een bepaalde diagnostiek of behandeling kan alleen in bepaalde centra worden uitgevoerd in verband met de aanwezigheid van faciliteiten zoals een PET scan.*

7. Maatschappelijke factoren: bepalen door professionals

- Vergoeding door verzekeraars/industriële belangen/ethische overwegingen/juridische overwegingen/politieke en strategische consequenties
- *Voorbeeld: indien twee behandelingen even effectief zijn waarvan één behandeling wordt vergoed, zal deze laatste behandeling worden aanbevolen.*

**Checklist formuleren van aanbevelingen**

Conclusie	Effect overwegingen op concept aanbeveling	Classificatie aanbeveling	Formulering aanbeveling
Hoge mate van bewijs (het is aangetoond/aannemelijk)	Versterkt concept aanbeveling of is neutraal	Sterke aanbeveling	Er dient
Hoge mate van bewijs (het is aangetoond/aannemelijk)	Verzwakt concept aanbeveling	Aanbeveling	Er wordt geadviseerd
Lage mate van bewijs (er zijn aanwijzingen/de werkgroep is van mening dat)	Versterkt concept aanbeveling of is neutraal	Aanbeveling	Er wordt geadviseerd
Lage mate van bewijs (er zijn aanwijzingen/de werkgroep is van mening dat)	Verzwakt concept aanbeveling	Geen aanbeveling	Er kan geen aanbeveling worden gegeven. Optioneel: de werkgroep is van mening dat

**Methode voor het formuleren van aanbevelingen**

*In de praktijk kunnen er per uitgangsvraag meerdere conclusies zijn. Indien er meerdere conclusies bij de uitgangsvraag zijn geformuleerd is het van belang de conclusies te prioriteren. De conclusie die het meest van belang is voor het formuleren van de aanbeveling wordt meegenomen in de checklist 'formuleren van aanbevelingen'.*

## 8. Geïnccludeerde systematische reviews (literatuuronderzoek 2007)

In deze bijlage zijn de evidence tabellen opgenomen van het evidence based literatuuronderzoek dat in 2007 is uitgevoerd ten aanzien van de modules preventie en behandeling. De richtlijntekst is in 2015 aangevuld met literatuur volgens de consensus based methodiek (zie bijlage 1 (methodiek)).

Author/Year	QOAQ	Database search	Used quality assessment	Search period	Population	intervention	Type of study	Out
<b>1 Prevention</b>								
Worthington et al.	7	Cochrane Oral Health Group Trials Register Cochrane Central Register Of Controlled Trials MEDLINE EMBASE CINAHL CANCERLITH SIGLE LILACS	Allocation of treatment and information on reasons for withdrawal by trial	1966- April 2004	Anyone with cancer who received chemotherapy and/or radiotherapy.	Active prophylactically agents:	Randomised controlled trials (RCTs)	Mu leve sev
Sutherland & Browland	7	Medline. Embase. Cinahl Cancerlit NCI PDQ database	Randomization, blinding, dropouts	1966- June 2000	Patients undergoing radiation treatment to the head and neck area	Active treatment	Randomized trials.	Ora sco pro me ora
McGuire et al.	6.5	Medline	A rating form and systematic determination of levels of evidence, based on the American Society of Clinical Oncology criteria	Update 2002- 2005	Patients receiving cancer therapy	Basic oral care, bland rinses, protocols and education, good clinical practices	Clinical studies, review studies	Ora cult blo inci mu dur mu mu pai
Potting et al.	5	Medline, Pubmed, Cinahl, Psycinfo	Randomization, blinding, dropouts	1992- 2002	Adult patients with oral mucositis undergoing chemotherapy	Mouthwashes	All randomized studies	Me of th sev mu
Migliorati et al.	4.5	Medline	A rating form based on the papers by Hadorn* and Somerfield* to establish the adequacy of each study and then to combine all the studies to provide a level of evidence and grade of recommendation	Update 2002- 2005	Not specified in the review, probably cancer patients	Alternative/natural agents, ice or laser therapy	Not specified	Mu furt spe

Donnelly et al.	4	Medline	Randomization, blinding, dropouts	1964-June 2002	Patients with oral mucositis	Antimicrobial agent	Prospective clinical trials	Inci ora mu Sev ora dur ora mu pai We typ ora ass
Bensadoun et al.	4	Medline	A rating form based on the papers by Hadorn and Somerfield to establish the adequacy of each study and then to combine all the studies to provide a level of evidence and grade of recommendation.	Update 2002-2005	Patients receiving cancer therapy (all kinds, but in results section split into chemo/radio and others	Amifostine	Published peer-reviewed medical literature	Mu (co alim trac in r into ana reg the trac ora eso pro vag
<b>2 Treatment</b>								
Worthington et al	7	Cochrane Oral Health Group Trials Register Cochrane Central Register Of Controlled Trials MEDLINE EMBASE CINAHL CANCERLITH SIGLE LILACS	Allocation of treatment, and information on reasons for withdrawal by trial group	1966-August 2003	Anyone with cancer who is receiving chemotherapy and/or radiotherapy and has oral mucositis.	Active agents	Randomised controlled trials	Mu diffe leve sev to h (me pai cate Rel dys Inci sys infe Am ana Day hos Cos car Pat of li

9. Evidencetabel Preventie (literatuuronderzoek 2007)

Preventie orale mucositis

Intervention	Source	Included studies*	Patients Chemotherapy	Radio- therapy	Population	Outcome	Quality of evidence
<b>Disinfectants</b>							
Chlorhexidine	Donnelly 2003	17	Yes	Yes	All	No difference in OM	Moderate/ Low
	Potting 2003	2	Preparation of RT	Yes	Head/neck	No difference in OM	
	Sutherland 2001	7	RT	Yes	All	No difference in OM	
	Worthington 2006	Total 18	Yes			No difference in OM	
						No difference in OM	
Hydrogen peroxide	Sutherland 2003	1	Preparation of RT	Yes	Head/Neck	More severe OM	Very Low
	Potting 2003	Total 1	Preparation of RT	Yes	Head/neck	No difference in OM	
Povidone	Donnelly 2003	1	No	Yes	Head/neck	Less OM	Very low
	Potting 2003	1	Preparation of RT	Yes	Not specified	Less OM	
	Sutherland 2001	1	Preparation of RT	Yes	Head/neck	Less severe OM	
	Worthington 2006	Total 1	RT	Yes	Head/neck	Less OM	
				No			
<b>Anti-bacterial</b>							
Clarithromycin	Worthington 2006	1	Yes	No	BMT	No difference in OM	Very low
Iseganan	Worthington 2006	1	No	Yes	Head/neck	No difference in OM	Moderate
Clindamycin	Donnelly 2003	1	Yes	No	HSCT	No difference in OM	Very Low
<b>Anti-viral</b>							
Acyclovir	Worthington 2006	1	No	Yes	Head/neck	No difference in OM	Low
<b>Anti-fungal</b>							
Fluconazole	Donnelly 2003	1	No	Yes	Head/neck lung cancer	No ulcers in patients on prophylaxis	Very low

Intervention	Source	Included studies*	Patients Chemotherapy	Radio- therapy	Population	Outcome	Quality of evidence
<b>Combination Anti-bacterial and Anti-fungal</b>							
PTA= Polymyxin, tobramycin, amphotericin.	Donnelly 2003	5	Yes	Yes	Head/neck	1. Less mucositis/no difference	Very Low
	Sutherland 2001	2	No	Yes	Head/neck	2. Less severe OM	
	Worthington 2006	3	No	Yes	Head/neck	3. Less OM	
		Total 5					
TCDO=tetrachlorodecaoxide	Donnelly 2003	1	Yes	No	Not specified	No difference in OM	Low
Tetracycline, nystatin, hydrocortisone, diphenhydramine	Donnelly 2003	1	No	Yes	Head/neck	No difference in OM	Very low
<b>Haematopoietic growth factor</b>							
GM-CSF	Worthington 2006	9	Yes	Yes	All	No difference in OM	Moderate
Keratinocyte	Worthington 2006	1	Yes (5FU)	No	Unknown	No difference in OM	Low
<b>Anti-inflammatory</b>							

Prednisone	Worthington 1 2006	1	No	Yes	Head/neck	No difference in OM	Very low
Benzylamine	Sutherland 1 2003	1	Preparation of RT	Yes	Head/neck	Less severe OM	Low
	Worthington Total 2 2006	2	Unknown	Yes	Head/neck	Less OM	
Hydrolytic enzymes	Worthington 2 2006	2	No	Yes	Head/neck	Less OM mucositis	Low
<b>Anti-oxidant</b>							
Zinc sulphate	Worthington 1 2006	1	No	Yes	Head/neck	Less OM	Low
Amifostine	Worthington 7 2006	7	Yes	Yes	Head/neck	Less OM	Low
	Bensadoun Total 19 2006	13	Yes	Yes	All	Inconsistent results, with the majority of the studies showing no difference in OM	
Beta-carotene	Sutherland 1 2003	1	No	Yes	Head/neck	No difference in OM	Very low
	Worthington Total 1 2006	1	No	Yes	Head/neck	No difference in OM	
<b>Non pharmacologic</b>							
Low-energy helium-neon laser therapy	Sutherland 1 2003	1	No	Yes	Head/neck	Less OM	Low
	Migliorati Total 2 2006	2	Yes	No	Unknown	Non-conclusive results	
Cryotherapy	Worthington 2 2006	2	Yes (5FU)	No	All	Less OM	Moderate
	Migliorati Total 5 2006	3	Yes (melphalan, 5FU)	No	HSCT	Less OM	
Oral care	Worthington 3 2006	3	Yes	No	All	Less OM	Low
	McGuire Total 5 2006	2	Paediatric	No	Unknown	Less OM Basic oral care including a soft toothbrush with regular replacement	
Protocols and education	McGuire 6 2006	6	Yes	2 studies interviewed staff		Less OM education of patients, families en staff	Very low
<b>Intervention</b>							
<b>Natural agents</b>	<b>Source</b>	<b>Included Patients studies*</b>	<b>Chemotherapy</b>	<b>Radio- therapy</b>	<b>Population</b>	<b>Outcome</b>	<b>Quality of evidence</b>
Honey	Worthington 1 2006	1	No	Yes	Head/neck	Less OM	Low
Traumeel	Worthington 1 2006	1	Yes	No	BMT	No difference in OM	Low
Aloe Vera	Worthington 1 2006	1	No	Yes	Head/neck	No difference in OM	Low
	Migliorati 2006 Total 1	1	No	Yes	Head/neck	No difference OM	
Chamomile	Worthington 1 2006	1	Yes (5FU)	No	Unknown	No difference in OM	Low
	Potting 2003 Total 1	1	Yes	No	Unknown	No difference in OM	
PV701	Migliorati 2006 1	1	Yes (BEAM)	No	Unknown		Very low

Folic acid	Worthington	1	Yes (5FU)	No	Colorectal	No difference in OM	
Folic acid and Vitamin B12	2006 Migliorati 2006	1 Total 2	??	??	??	Induced moderate and severe OM	Low
Multivitamin	Migliorati 2006	1	Yes	No	Breast cancer	No difference in OM	Very low
Vitamin A	Migliorati 2006	1	Paediatric	No	Malignant disease	No difference in OM	Low
Vitamin E	Migliorati 2006	1	No	Yes	Head/neck	Less OM	Low
<b>Miscellaneous</b>							
Calcium phosphate rinse	Worthington 2006	1	Yes	No	HSCT	Less OM	Moderate
Propantheline	Worthington 2006	1	Yes	No	BMT	No difference in OM	Very Low
Sucralfate	Sutherland 2003	5	Preparation of RT	Yes	Head/neck	Less OM	Moderate
	Worthington 2006	8		Yes	Head/Neck	Less OM	
	Worthington 2006	1	Yes	Yes	BMT	No difference in OM	
	Total 11	No	Head/neck	OM			
Prostaglandin	McGuire 2006	1	No	Yes	Head/neck	Less OM	Low
	Sutherland 2003	3	Yes	Yes	Head/neck	No difference in OM	
	Worthington 2006	Total 4			BMT	OM	
Misonidazole	Worthington 2006	1	No	Yes	Head/neck	No difference in OM	Low
Pentoxifylline	Worthington 2006	1	Yes	No	BMT	No difference in OM	Low
Glutamine amino acid	Worthington 2006	5	Yes	Yes	All	No difference in OM	Low
Allopurinol	Worthington 2006	2	Yes (5FU)	No	Unknown	No difference in OM	Low
Misoridazole	Worthington 2006	1	No	Yes	Head/neck	No difference in OM	Moderate

BMT= beenmergtransplantatie; HSCT= haemopoietische stamceltransplantatie; RT= radiotherapie

\*Het totaal van de origineel geïnccludeerde studies is berekend.

#### 10. Wetenschappelijke onderbouwing chloorhexidine (literatuuronderzoek 2007)

Donnelly et al. (2003) 14 hebben 15 studies met betrekking tot chloorhexidine en volwassen kankerpatiënten geïnccludeerd. Het merendeel van deze trials vergelijkt chloorhexidine met een placebo bij verschillende patiëntengroepen:

- Drie studies (30, 30 en 52 patiënten) onderzoeken het effect van chloorhexidine op orale mucositis bij patiënten met hoofd-halskanker die radiotherapie krijgen. Bij geen van de studies zijn significante effecten aangetoond\*
- Twee studies (222 en 28 patiënten) onderzoeken het effect van chloorhexidine op orale mucositis bij patiënten die chemotherapie krijgen. Bij geen van de studies zijn significante effecten aangetoond.
- Vijf studies richten zich op patiënten die een hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT) krijgen. Vier van deze studies (51, 40, 35 en 7 patiënten) tonen een significant preventief effect aan van chloorhexidine op de incidentie en ernst van orale mucositis. Eén studie (100 patiënten) toont geen significant effect aan op (de ernst van) orale mucositis.
- Eén studie (16 patiënten) toont een significant effect aan van chloorhexidine op het verminderen van de ernst van orale mucositis bij patiënten met acute leukemie die remissie-inductie krijgen.

Bij twee van de hierboven genoemde studies wordt er door de patiënten verkleuring van de tanden gerapporteerd, een onaangename bittere smaak en een onaangenaam gevoel.

\* Eén studie onderzoekt de effecten van chloorhexidine bij zowel een groep patiënten die een HSCT krijgen, als bij een groep patiënten met hoofd-halskanker die radiotherapie krijgen.

De review van Worthington et al. (2006) [80] heeft zeven RCT's met betrekking tot chloorhexidine geïnccludeerd. Zes van deze trials zijn ook door Donnelly geïnccludeerd. Drie trials bestudeerden de uitkomstmaat 'geen, lichte of matige versus ernstige orale mucositis'. Er zijn geen significante effecten aangetoond. De review van Potting et al. (2003) [56] heeft vijf trials (tussen 1992-2002) geïnccludeerd met betrekking tot chloorhexidine. Deze vijf trials komen ook voor bij de 15 trials door Donnelly geïnccludeerd. Deze vijf trials tonen geen significant effect aan van chloorhexidine op de preventie van orale mucositis.

Vijf studies in de review van Donnelly (2003) [14] vergelijken chloorhexidine met een *andere interventie*. Eén trial toont een significant effect aan van chloorhexidine op de preventie van ernstige orale mucositis: chloorhexidine, nystatine en povidon jodium versus standaardzorg (96 chemotherapie-patiënten). Vier van de trials tonen geen significante verschillen aan tussen de interventiegroepen. Dit zijn de volgende studies:

- Chloorhexidine versus benzydamine (25 patiënten met hoofd-halskanker die radiotherapie krijgen);
- Chloorhexidine versus nystatine, versus chloorhexidine/nystatine versus zoutoplossing (75 patiënten met leukemie en patiënten die stamceltransplantatie krijgen);
- Chloorhexidine versus zout- en sodaoplossing versus 'magic mouthwash' (200 patiënten die chemotherapie krijgen);
- Chloorhexidine versus clotrimazole (53 patiënten die chemotherapie krijgen).

#### 11. Evidencetabellen behandeling (literatuuronderzoek 2007)

Overzicht van de systematische review van Worthington-HV, Clarkson-JE, & Eden-OB (2004). Interventions for treating oral mucositis for Patients with cancer receiving treatment. *The-Cochrane-Library (COCHRANE-LIBR)*.

Referentie	Interventie	Controlegroep	Patiënten			Uitkomst	
			Chemotherapie	Radiotherapie	Type kanker	A = verbetering in mucositis B = mucositis verbeterd C = tijd tot genezing mucositis	D = gemiddelde pijnscore E = dagelijkse gemiddelde opiaten intake per uur F = duur van pijn
<b>Desinfectans</b>							
Dodd 2000	1. Chloor-hexidine 2. Chloor-hexidine	1. Zout/soda 2. Magic: lidocaine diphenyldramine, aluminium hydroxide	Ja	Nee	Verschillende soorten kanker Leukemie of BMT	B+C+D: geen verschil B+C+D: geen verschil	
<b>Haematopoïetische groeifactor</b>							
Hejna 2001	GM-CSF	Jodium	Ja	Nee	Alle	C: geen verschil	
Papila 2003	GM-CSF	Antimycotisch	Ja	Nee	Hoofd-hals, long	C: geen verschil	
Valcarcel 2002	GM-CSF	Zoutoplossing	Ja	Nee	BMT	C: geen verschil	

<b>Anti-inflammatoir</b>							
1. Kim 1985 2. Schubert 1988	Benzydamine	1. Placebo 2. Placebo	Nee Ja	Ja Ja	Hoofd-hals Alle	A: geen verschil	Erg laag
Kostrica 2002	Diclofenac	Placebo	Nee	Ja	Hoofd-hals	D: geen verschil	Laag
<b>Combinatie antibacterieel en antischimmel</b>							
Malik 1997	TCDO = Tetrachloro-decaoxide	Placebo	Ja (5FU)	Nee	Alle	A: geen verschil	Gemiddeld
<b>Natuurlijke middelen</b>							
Kaushal 2001	Menselijk placenta-extract	Disprine gargles	Nee	Ja	Hoofd-hals	A: statistisch significant voordeel	Gemiddeld
Wadleigh 1992	Vitamine E	Placebo (kokos-, sojaboonolie)	Ja	Nee	Alle	B: geen verschil	Laag
<b>Opium-analgetica</b>							
Hill 1992	Alfentanil (PKPCA)	Morfine (PKPCA)	Ja	Nee	BMT	D: geen verschil E: statistisch significant geen voordeel	Laag
Coda 1997	Sufentanil (PCA) Sulfentanil (PCA)	1. Morfine (PCA) 2. Hydromoephone (PCA)	Ja Ja	Nee Nee	BMT BMT	D: geen verschil D: geen verschil	Gemiddeld
Ehmrooth 2001	Opium	Tricyclische antidepressiva	Nee	Ja	Hoofd-hals	D: statistisch significant voordeel	Laag
Zucker 1998	Morfine (PCA)	Morfine (stafgecontroleerde)	Ja	Nee	BMT	D: geen verschil E: statistisch significant geen voordeel	Erg laag
Hill 1990 Mackie 1991 Pillitterie 1998	1. Morfine (PCA) 2. Morfine (PCA) 3. Morfine (PCA)	1. Morfine (CI) 2. Morfine (CI) 3. Morfine (CI)	Ja Ja Ja	Nee Nee Nee	BMT BMT BMT	1 + 2 + 3 = geen verschil E + F: statistisch significant geen voordeel	Laag
Hill 1991	Morfine (PA)	Morfine (PKPCA)	Ja	Nee	BMT	D: geen verschil E: statistisch significant geen voordeel	Laag

<b>Niet-farmacologisch</b>							
Syrjala 1992	Therapeutische steun of cognitieve gedragstherapie of hypnose	Geen training	Ja	Nee	BMT	D + E: geen verschil	Erg laag
Syrjala 1995	Therapeutische steun of relaxatie en metafoortraining of cognitieve gedragstherapie	Geen training	Ja	Nee	BMT	D: geen verschil	Erg laag
Porta 1994	Allopurinol	Placebo	Ja (5FU)	Nee	Dikke darm	A + B + C: statistisch significant voordeel	Erg laag
Schedler 1994	Polyvariant intramusculaire immunoglobuline	Placebo	Nee	Ja	Hoofd-hals	A: statistisch significant voordeel	Laag
Chiara 2001	Sucralfaat	Placebo	Ja	Nee	Alle	A + B: geen verschil	Laag
Loprinzi 1997	Sucralfaat	Placebo	Nee	Ja	Hoofd-hals	B: geen verschil	Laag
Dodd 2003	Sucralfaat	Zout/soda	Nee	Ja	Hoofd-hals	C: geen verschil	Laag

BMT = beenmergtransplantatie

## 12. Referentielijst richtlijn 2007

### 1 - [Barasch A et al](#)

Barasch A et al. [Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. Support Care Cancer 2006; Jun.14\(6\): 528-532.](#)

### 2 - [Basinski AS](#)

Basinski AS. Evaluation of clinical practice guidelines. [CMAJ 1995; Dec 1,153\(11\): 1575-1581.](#)

### 3 - [Bensadoun RJ et al](#)

Bensadoun RJ et al. Amifostine in the management of radiation-induced and chemo-induced mucositis. [Support Care Cancer 2006; Jun.14\(6\): 566-572.](#)

### 4 - [Blettner M](#)

Blettner M. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. [Int J Epidemiol 1999; Mar.28\(1\): 1-9.](#)

### 5 - [British Society for Disability and Oral Health \(BSDH\).](#)

British Society for Disability and Oral Health (BSDH). Clinical Guidelines: [The oral management of oncology patients requiring Radiotherapy; Chemotherapy; Bone Marrow Transplant.](#)

### 6 - [Bultzingslowen IV et al.](#)

Bultzingslowen IV et al. Growth factors and cytokines in the prevention and treatment of oral and gastrointestinal mucositis. [Support Care Cancer 2006; Apr 21.](#)

### 7 - [Burgers JS et al](#)

Burgers JS et al. Characteristics of effective clinical guidelines for general practice. [Br J Gen Pract 2003; Jan.53\(486\): 15-19.](#)

### 8 - [Chaushu G et al](#)

Chaushu G et al. A longitudinal follow-up of salivary secretion in bone marrow transplant patients. [Oral Surg](#)

[Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995; 79:164-169.](#)

9 - [Clarkson JE et al](#)

Clarkson JE et al. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. [Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;\(2\):CD001973.](#)

10 - [Cox K et al](#)

Cox K et al. C. Evidence-based practice voor verpleegkundigen. [1 ed. Utrecht: Lemma BV; 2004.](#)

11 - [Craig J](#)

Craig J. The evidence-based practice manual for nurses. [London: Churchill Livingstone; 2002.](#)

12 - [Curtis RE et al](#)

Curtis RE et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. [N Eng J med 1997; 336: 897-904.](#) Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The Relation between Systematic Reviews and Practice Guidelines. [Ann Intern Med 1997; Aug 1,127\(3\): 210-216.](#)

13 - [Davies P](#)

Davies P. The Relevance of Systematic Reviews to Educational Policy and Practice. [Oxford Review of Education 2000; 26\(3&4\): 365-378.](#)

14 - [Donnelly et al](#)

Donnelly et al. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. [The Lancet Infectious Diseases 2003; Jul 1,3\(7\): 405-412.](#)

15 - [Epstein JB et al](#)

Epstein JB et al. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: A review of the literature. [Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002; Jul,94\(1\): 39-44.](#)

16 - [Everdingen JJE van, et al.](#)

Everdingen JJE van, et al. M. Evidence-based richtlijnontwikkeling. [1 ed. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 2004.](#)

17 - [Field M & Lohr K](#)

Field M & Lohr K. Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program. [Washington, DC: National Academy Press; 1990.](#)

18 - [Forrest DI et al](#)

Forrest DI et al. Second malignancy following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation: incidence and risk factors. [Bone Marrow Transplant 2003; 32: 915-923.](#)

19 - [Gottschalck T et al](#)

Gottschalck T et al. Assessment scales for nursing assessment of the mouth. A literature review. [Pflege 2003; Oct,16\(5\): 273-282.](#)

20 - [Graham ID et al](#)

Graham ID et al. Facilitating the use of evidence in practice: evaluating and adapting clinical practice guidelines for local use by health care organizations. [J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2002; Sep,31\(5\): 599-611.](#)

21 - [Graham I et al](#)

Graham I et al. T. Evaluating the Quality and Content of International Clinical Practice Guidelines for Leg Ulcers: Preparing for a Canadian Adaptation. [CAET-Journal 2000a; 19\(3\): 15-31.](#)

22 - [Graham ID et al](#)

Graham ID et al. A comparison of clinical practice guideline appraisal instruments. [Int J Technol Assess Health Care 2000; 16\(4\): 1024-1038.](#)

23 - [Grol R et al](#)

Grol R et al. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. [BMJ 1998; Sep 26,317\(7162\): 858-861.](#)

24 - Hendricks P

Hendricks P. Orale cryotherapie: ijskoud het beste? *Oncologica* 2003; 20(4): 193-197.

25 - Integraal Kankercentrum Rotterdam.

Integraal Kankercentrum Rotterdam. Behandeling van pijn met kanker. [Informatie voor artsen 2002; 5e herziene uitgave.](#)

26 - Jadad AR & McQuay HJ.

Jadad AR & McQuay HJ. Meta-analyses to evaluate analgesic interventions: a systematic qualitative review of their methodology. [J Clin Epidemiol 1996; Feb.49\(2\): 235-243.](#)

27 - Jansman FG et al

Jansman FG et al. Management of chemotherapy-induced adverse effects in the treatment of colorectal cancer. [Drug Saf 2001; 24\(5\): 353-367.](#)

28 - Keefe DM et al

Keefe DM et al. Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. [Cancer 2007; Mar 1;109\(5\):820-31.](#)

29 - Kielbassa AM et al

Kielbassa AM et al. Radiation-related damage to dentition. [Lancet Oncol 2006; 7: 326-335.](#)

30 - CBO

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. [Handleiding voor werkgroepleden 2007.](#)

31 - CBO

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. [Richtlijn Mondholte en orofarynxcarcinoom 2004.](#)

32 - Kwong KK

Kwong KK. Prevention and treatment of oropharyngeal mucositis following cancer therapy: are there new approaches? [Cancer Nurs 2004; May.27\(3\): 183-205.](#)

33 - Laine PO et al

Laine PO et al. Oral infection as a reason for febrile episodes in lymphoma patients receiving cytotoxic drugs. [Oral Oncol \(B\) 1992; 28:103-107.](#)

34 - Lalla RV et al

Lalla RV et al. Anti-inflammatory agents in the management of alimentary mucositis. [Support Care Cancer 2006; Jun.14\(6\): 558-565.](#)

35 - Lang NP & Brex MC

Lang NP & Brex MC. Chlorhexidine digluconate. An agent for chemical plaque control and prevention of gingival inflammation. [J of Periodontal Res 1986; Suppl 16: 74-89.](#)

36 - Löe H & Schiott CR

Löe H & Schiott CR. The effect of mouthrinses and topical application on the development of dental plaque and gingivitis on man. [J of Periodontal Res 1970; 5: 79-83.](#)

37 - LWVOC

LWVOC. [Beschadigd mondslijmvlies.](#)

38 - LWVOC

LWVOC. [Beschadigd mondslijmvlies \(verhoogd risico\).](#)

39 - Marx RE

Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. [J Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 1115-1117.](#)

- 40 - McGuire DB et al  
McGuire DB et al. The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. [Support Care Cancer 2006; 14:541-547.](#)
- 41 - McGuire DB et al  
McGuire DB et al. Promulgation of guidelines for mucositis management: educating health care professionals and patients. [Supp Care Cancer 2006; 14: 548-557.](#)
- 42 - Mead P  
Mead P. Clinical guidelines: promoting clinical effectiveness or a professional minefield? J Adv Nurs 2000; Jan,31(1): 110-116.
- 43 - Migliorati CA et al  
Migliorati CA et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandibular and maxillary bone; an emerging oral complication of supportive cancer therapy. [Cancer 2005; 140: 83-93.](#)
- 44 - Migliorati CA et al  
Migliorati CA et al. The role of alternative and natural agents, cryotherapy, and/or laser for management of alimentary mucositis. [Support Care Cancer 2006; Jun.14\(6\): 533-540.](#)
- 45 - Milligan S et al  
Milligan S et al. Oral care for people with advanced cancer: an evidence-based protocol. [Int J Palliat Nurs 2001; Sep.7\(9\): 418-426.](#)
- 46 - Mistiaen P  
Mistiaen P. Module onderzoek2, evidence based practice voor de Master Advanced Practice. Diemen: School of Health Hogeschool Inholland; 2004.
- 47 - National Cancer Institute.  
National Cancer Institute. [Oral Complications of Chemotherapy and Head/Neck Radiation 2005.](#)
- 48 - NCI Monograph 1990  
NCI Monograph 1990. National Institutes of Health Consensus Development Conference on Oral Complications of Cancer Therapies: Diagnosis, Prevention, and Treatment. [Bethesda, Maryland April 17-19, 1989.](#)
- 49 - Nieuw Amerongen AV van & Veerman EC.  
Nieuw Amerongen AV van & Veerman EC. Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. [Support Care Cancer 2003; 11:226-31.](#)
- 50 - Nieweg R et al  
Nieweg R et al. Oral complications of cancer chemotherapy-nursing care. Cancer Nursing 1991.
- 51 - Oncology Nursing Society  
Oncology Nursing Society. Chemotherapy and biotherapy: guidelines and recommendations for practice. [Pittsburgh: ONS; 2001.](#)
- 52 - Oxman AD & Guyatt GH  
Oxman AD & Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. [J Clin Epidemiol 1991; 44\(11\): 1271-1278.](#)
- 53 - Oxman AD et al  
Oxman AD et al. Agreement among reviewers of review articles. [J Clin Epidemiol 1991; 44\(1\): 91-98.](#)
- 54 - Oxman AD  
Oxman AD. Systematic Reviews: Checklists for review articles. [BMJ 1994;10.309\(6955\): 648-651.](#)
- 55 - Poot E  
Poot E. Indicatoren voor verpleegkundigen en verzorgenden in verpleeghuizen. Inclusief handleiding. [Utrecht: Landelijk Expertisecentrum Verpleging & Verzorging; 2005.](#)

- 56 - [Potting CMJ et al](#)  
Potting CMJ et al. De mond vol van chloorhexidine. *Oncologica* 2003; 20(4): 188-192.
- 57 - [Potting CMJ et al](#)  
Potting CMJ et al. A scoring system for the assessment of oral mucositis in daily nursing practice. [European J of Cancer Care 2006;15:228-234.](#)
- 58 - [Raber-Durlacher JE et al](#)  
Raber-Durlacher JE et al. Oral Complications and Management Considerations in Patients treated with High-Dose Chemotherapy. *Supportive Cancer Therapy* 2004; 1:219-229.
- 59 - [Raber-Durlacher JE et al](#)  
Raber-Durlacher JE et al. Periodontal infection in cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *Supp Care Cancer* 2002; 10:466-473.
- 60 - [Rubenstein EB et al](#)  
Rubenstein EB et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. [Cancer 2004; May 1,100\(9 Suppl\): 2026-2046.](#)
- 61 - [Schubert MM et al](#)  
Schubert MM et al. Oral complications. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, eds. *Hematopoietic Cell Transplantation*. Malden, Mass: Blackwell Science Inc., 1999:751-763.
- 62 - [Scully C et al](#)  
Scully C et al. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: Part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. [Head Neck 2003; Dec,25\(12\): 1057-1070.](#)
- 63 - [Scully C et al](#)  
Scully C et al. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. [Head Neck 2004; Jan,26\(1\): 77-84.](#)
- 64 - [Sharma R et al](#)  
Sharma R et al. Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis, and diarrhoea. [Lancet Oncol 2005; Feb,6\(2\): 93-102.](#)
- 65 - [Shih A et al](#)  
Shih A et al. A research review of the current treatments for radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer. [Oncol Nurs Forum 2002; Aug,29\(7\): 1063-1080.](#)
- 66 - [Sonis ST](#)  
Sonis ST. A biological approach to mucositis. [J Support Oncol 2004; Jan-Feb,2\(1\):21-32.](#)
- 67 - [Sonis ST et al](#)  
Sonis ST et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. [Cancer 2004; May 1,100\(9 Suppl\): 1995-2025.](#)
- 68 - [Stone R et al](#)  
Stone R et al. Management of oral mucositis in patients with cancer. [Eur J Oncol Nurs 2005; 9 Suppl 1: S24-S32.](#)
- 69 - [Stricker CT & Sullivan J.](#)  
Stricker CT & Sullivan J. Evidence-based oncology oral care clinical practice guidelines: development, implementation, and evaluation. [Clin J Oncol Nurs 2003; Mar,7\(2\): 222-227.](#)
- 70 - [Sutherland SE & Browman GP.](#)  
Sutherland SE & Browman GP. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head-and-neck cancer patients: a proposed classification scheme of interventions and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; Mar 15,49(4): 917-930.

71 - The AGREE Collaboration

The AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. [Qual Saf Health Care 2003; Feb.12\(1\): 18-23.](#)

72 - The AGREE Collaboration

The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) Instrument 2001. Beschikbaar via:

<http://www.agreetrust.org/>

73 - Velthuisen L et al

Velthuisen L et al. Oral hygiene in patients-methods and aids. [TVZ 1993; 4: 663-666.](#)

74 - Vissink A et al

Vissink A et al. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. [Crit Rev Oral Biol Med. 2003; 14\(3\):199-212. Review.](#)

75 - Vissink A et al.

Vissink A et al. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. [Crit Rev Oral Biol Med. 2003a; 14\(3\):213-25.](#)

76 - Watine J et al

Watine J et al. Conflict between guideline methodologic quality and recommendation validity: a potential problem for practitioners. [Clin Chem 2006; Jan.52\(1\): 65-72.](#)

77 - West F & Mitchell SA.

West F & Mitchell SA. Evidence-based guidelines for the management of neutropenia following outpatient hematopoietic stem cell transplantation. [Clin J Oncol Nurs 2004; Dec.8\(6\): 601-613.](#)

78 - Wickham RS et al

Wickham RS et al. Taste changes experienced by patients receiving chemotherapy. [Oncology Nursing Forum 1999; 26:697-705.](#)

79 - Woo SB & Schubert MM.

Woo SB & Schubert MM. Graft-vs-host disease. [Crit Rev Oral Biol Med 1997; 8:201-216.](#)

80 - Worthington HV et al.

Worthington HV et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. [Cochrane Database Syst Rev 2006; \(2\), CD000978.](#)

81 - Worthington HV et al.

Worthington HV et al. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. [Cochrane Database Syst Rev 2004; \(2\), CD001973.](#)

82 - www.cancer.gov/

[www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/healthprofessional](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/healthprofessional)

83 - Referenties met betrekking tot meetinstrumenten

Referenties met betrekking tot meetinstrumenten ([module Scoren, tabel 5.1](#))

84 - Bhattathiri VN et al.

Bhattathiri VN et al. Influence of plasma GSH level on acute radiation mucositis of the oral cavity. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 29\(2\):383-6.](#)

85 - Beck S

Beck S. Prevention and management of oral complications in the cancer patient. Current issues in cancer nursing practice 1990;1(6):27-38

86 - Dibble SI et al

Dibble SI et al. MacDibbs Mouth Assessment. A new tool to evaluate mucositis in the radiation therapy patient. [Cancer Practice 1996;4\(3\):135-140.](#)

87 - Dyck S

Dyck S. Development of a staging system for chemotherapy-induced stomatitis. [Cancer Nursing 1991; 14\(1\):6-12.](#)

88 - Donnelly JP et al

Donnelly JP et al. A scheme for daily monitoring of oral mucositis in allogeneic BMT recipients. [Bone Marrow Transplantation 1992;9\(6\):409-413.](#)

89 - Eilers J et al

Eilers J et al. Development, testing, and application of the oral assessment guide. [Oncology Nursing Forum 1988;15\(3\):325-330.](#)

90 - Ferretti GA et al

Ferretti GA et al. Kaplan against oral infections and associated complications in patients receiving bone marrow transplants. [Journal of the American Dental Association 1987;114\(4\):461-467.](#)

91 - Hickey AJ et al

Hickey AJ et al. Effect of intravenous hyperalimentation and oral care on the development of oral stomatitis during cancer chemotherapy. [International Journal of Nursing Studies 1991;28\(4\):188-193.](#)

92 - Kolbinson DA et al

Kolbinson DA et al. Early oral changes following bone marrow transplantation. [Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology 1988;66\(1\):130-138.](#)

93 - Lieschke GJ et al

Lieschke GJ et al. Studies of oral neutrophil levels in patients receiving G-CSF after autologous marrow transplantation. [British Journal of Haematology 1992;82\(3\):589-595.](#)

94 - Lievens Y et al

Lievens Y et al. Does sucralfate reduce the acute side-effects in head and neck cancer treated with radiotherapy? A double-blind randomised trial. [Radiotherapy and Oncology 1998;47\(2\):149-153.](#)

95 - McGuire DB et al

McGuire DB et al. The 20 item oral mucositis index: reliability and validity in bone marrow and stem cell transplant patients. [Cancer Invest 2002;20\(7-8\):893-903.](#)

96 - Nieweg MR

Nieweg MR. Het ontwikkelen, valideren en het bepalen van de betrouwbaarheid van een Mondstatus Meetinstrument bij patiënten met kanker die met cytostatica worden behandeld. Doctoraalscriptie. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen; 1992.

97 - Schubert MM et al

Schubert MM et al. Clinical assessment scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. [Development of an oral mucositis index. Cancer 1992; 69\(10\):2469-77.](#)

98 - Shenep JL et al

Shenep JL et al. Efficacy of oral sucralfate suspension in prevention and treatment of chemotherapy-induced mucositis. *J Pediatr.* 1988; 113(4):758-63. [Erratum in: J Pediatr 1989; 114\(5\):900.](#)

99 - Sonis ST et al

Sonis ST et al. Wittes JP. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. [Mucositis Study Group. Cancer 1999; 15:85\(10\):2103-13.](#)

100 - Uitterhoeve RJ

Uitterhoeve RJ. Een intensief mondverzorgingsprotocol bij hematologische patiënten. Doctoraalscriptie. Maastricht: Universiteit Maastricht, 1997.

101 - Spijkervet FK et al

Spijkervet FK et al. Scoring irradiation mucositis in head and neck cancer patients. [J Oral Pathol Med](#)

[1989;18\(3\):167-71.](#)

102 - [Tardieu C et al](#)

Tardieu C et al. Quantitative scale of oral mucositis associated with autologous bone marrow transplantation. [Eur J Cancer B Oral Oncol 1996; 32B\(6\): 381-7.](#)

103 - [Walsh LJ et al](#)

Walsh LJ et al. A scoring system for the quantitative evaluation of oral mucositis during bone marrow transplantation. [Spec Care Dentist. 1990;10\(6\):190-5.](#)

104 - [World Health Organization.](#)

World Health Organization. WHO Handbook for Reporting results of cancer treatment. Geneva: WHO: 1979.

105 - [Trotti et al.](#)

Trotti A et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. [Radiotherapy and Oncology 2003;66:253-262.](#)

106 - [Potting & Van Achterberg, 2004](#)

Potting CMJ & Van Achterberg T. Het meten van orale mucositis. Een literatuuronderzoek naar meetinstrumenten. [Verpleegkunde 2004;19\(4\):300-313.](#)

107 - [Scully & Epstein](#)

Scully C & Epstein JB. Oral health care for the cancer patiënt. [Eur J Cancer B Oral Oncol 1996;32B:281-292.](#)

108 - [Brown CG & Wingard](#)

Brown CG & Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis. [Seminars in Oncology Nursing 2004;20:16-21.](#)

109 - [Elting et al.](#)

Elting LS et al. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. [Cancer 2003;98:1531-1539.](#)

110 - [Bellm LA et al.](#)

Bellm LA et al. Defining clinically meaningful outcomes in the evaluation of new treatments for oral mucositis: oral mucositis patient provider advisory board. [Cancer Investigation 2002;20:793-800.](#)

111 - [Eilers J & Epstein JB](#)

Eilers J & Epstein JB. Assessment and measurement of oral mucositis. [Seminars in Oncology Nursing 2004;20:22-29.](#)

112 - [McGuire DB et al.](#)

McGuire DB et al. Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. [Oncology Nursing Forum 1999;20:1493-1502.](#)

113 - [Rose-ped AM et al.](#)

Rose-ped AM et al. Complications of radiation therapy for head and neck cancers. The patient's perspective. [Cancer Nursing 2002;25:461-467.](#)

114 - [Avritscher EB et al.](#)

Avritscher EB et al. Scope and epidemiology of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. [Seminars in Oncology Nursing 2004 ;20 :3-10.](#)

115 - [AVVV](#)

AVVV (Algemene Vergadering Verpleegkundigen & Verzorgenden). Criteria voor richtlijnen.

116 - [Graham I et al.](#)

Graham I et al. T. Evaluating the Quality and Content of International Clinical Practice Guidelines for Leg Ulcers: Preparing for a Canadian Adaptation. CAET-Journal 2000a; 19(3): 15-31.

117 - [Gradeworkinggroup](#)

[Gradeworkinggroup](#)

118 - [Atkins D et al.](#)

Atkins D et al. The GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: Critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. [BMC health Services Research 2004;4\(1\):38.](#)

119 - [Atkins D et al.](#)

Atkins D et al. The GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: Pilot study of a new system. [BMC health Services Research 2005;5\(1\):25.](#)

119 - [Hadorn DC et al.](#)

Hadorn DC et al. Rating the quality of evidence for clinical practice guidelines. [J Clin Epidemiol 1996;49:749-754 .](#)

120 - [Grade Working Group.](#)

Grade Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. [BMJ 2004; 328\(7454\):1490.](#)

121 - [Sommerfield MR et al](#)

Sommerfield MR et al. ASCO clinical practice guidelines: process, progress, pitfalls, and prospects. *Class Pap Curr Comments* 2000;4:881-886.

122 - [Sonis ST et al.](#)

Sonis ST et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. [J Clinical Oncology 2001;19:2201-2205.](#)

13. *Verklarende woordenlijst*

GVHD	Graft versus Host Disease
HSCT	Hematopoïetische stamceltransplantatie
NRS	Numeric Rating Scale
PCA	Patient Controlled Analgesia
VAS	Visual Analogue Scale

14. *Implementatieplan*

15. *Commentaar op conceptrichtlijn Orale mucositis en reactie werkgroep*

U kunt het document [hier](#) inzien.

# Disclaimer

## Disclaimer:

De informatie op de website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: [oncoline@iknl.nl](mailto:oncoline@iknl.nl)

## Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

## Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

## Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

## Externe links

De website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

## Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.