

# **The efficiency of pretreatment dental screening and pretreatment removal of oral foci of infection in AML patients and HSCT-patients receiving high-dose chemotherapy**

**Study protocol**

**11-05-2012**

**Department of Oral and Maxillofacial Surgery**

Investigators: Drs. J.M. Schuurhuis, Dr. M.A. Stokman  
Supervisors: Prof.dr. A.Vissink, Dr. F.K.L. Spijkervet, Dr. L.F.R. Span

## **Introduction**

Patients diagnosed with acute myeloid leukemia (AML), acute lymphoblastic leukemia (ALL), multiple myeloma (MM), and non-Hodgkin's lymphoma (NHL) or Hodgkin's lymphoma (HL) are usually treated with high dose chemotherapy upfront or in salvage setting.

Patients diagnosed with AML or ALL receive induction chemotherapy to reduce the number of leukemia cells to an undetectable level and to restore the production of normal blood cells. Post-remission therapy consists of additional chemotherapy or allogeneic stem cell transplantation (1).

Older patients (over age of 60-65 years) diagnosed with AML are a difficult challenge to treat with curative intentions. Older patients more often have other disorders, such as diabetes, kidney, lung or heart disease, increasing the risk of treatment-related complications. Furthermore, AML that occurs in older people tends to be more therapy resistant (2). But, in contrast to younger AML patients, the prognosis of older patients is not compromised when chemotherapeutic interventions are postponed.

For patients with MM under the age of 65, chemotherapy followed by upfront autologous stem cell transplantation (ASCT) is the preferred treatment (3). NHL and HL patients that were not cured after initial chemotherapy or relapse after initial first-line chemotherapy, receive high-dose chemotherapy followed by ASCT for rescue.

In ASCT-patients high-dose chemotherapy is administered to cause complete bone marrow ablation in order to destroy the patient's residual malignant cells. After conditioning, autologous stem cells are re-infused to replace destroyed bone marrow hematopoietic and malignant cells and resume the patient's normal blood cell production.

High-dose chemotherapy causes neutropenia, putting patients at high risk of infections, sepsis and septic shock (4). Neutropenic fever is almost invariably present in AML patients (5). Severe sepsis was found in 35 cases of 290 neutropenic periods (13 %) in AML patients and 9 out of 84 AML patients (11%) died due to severe sepsis (5).

Patient undergoing high dose chemotherapy are prone to oral side effects, such as oral dryness, mucositis, candidosis, accelerated periodontal destruction, acute necrotizing ulcerative gingivitis and oral viral infections such as HSV(4). The extent and severity of oral mucositis, which is a common side effect in 60-100% of patients on myeloablative regimens preparing for SCT(6) is significantly correlated with number of days with fever, parenteral narcotic use, total parenteral nutrition, antibiotic therapy, and the number of days in the hospital (7)(8). Severe oral mucositis (WHO grade 3 and 4) was found in 46 % and

42% of MM and NHL patients respectively (9). An increased risk of bacterial infection and mortality has been associated with more severe mucositis (10). In literature, acute oral infections were associated with sepsis in patients with hematological malignancies (11). However, the role of chronic oral infections as a cause of septicemia is unclear. Literature is contradictory. For example, Walsh (1997) concluded that endodontic foci of infection are a common problem during periods of neutropenia and are a recognized source of fevers of unknown origin (12). On the other hand, research has suggested that asymptomatic periapical radiolucencies may require no prechemotherapy dental intervention (13) and research done by Toljanic *et al* showed in a retrospective analysis that chronic oral infections, such as caries, gingivitis, periodontitis and pulpo-periapical disease, are very unlikely to cause problems during chemotherapy (14). Research done by Melkos *et al* (2002) showed no correlations between dental foci, infections, mucositis, and survival rate post-SCT (15). They therefore do not recommend radical dental treatment pre-SCT.

Where pre-treatment identification and treatment of oral foci of infection is proven to be important in patients undergoing radiotherapy to the head and neck region in order to prevent the occurrence of osteoradionecrosis(16), this is indistinct for patients undergoing high dose chemotherapy. The effects of chemotherapy are mainly reversible, meaning that if patients are recovered from chemotherapy and their blood levels have normalized, the risk of complications due to oral foci is not higher than in healthy patients (17). Gortzak *et al* (2007) showed that pretreatment dental screening is performed frequently in the Netherlands, mainly before the start of heart surgery and radiotherapy, but also before the onset of chemotherapy (18). In the University Medical Center Groningen, the aforementioned patients with hematological malignancies are seen for a pretreatment dental screening in order to identify and sometimes eliminate oral foci of infection. This screening is done by a team of OMF-surgeons, hospital dentists and dental hygienists. Which oral problems have to be considered an oral focus in high dose chemotherapy patients is unclear, however. No strong evidence is available in literature (19). The efficacy of the performed dental screening can be questioned, since previous research showed that chronic oral infections are very unlikely to cause problems during chemotherapy (14). Furthermore, some patients (e.g., ALL and young AML patients) have to start chemotherapy shortly after admission and after dental screening, and although dental foci may have been found, there is no time for dental treatment and eliminate dental foci of infection.

Dental screening is currently based on clinical experience and hardly evidence-based. According to recent literature, it might be unnecessary to eliminate chronic oral foci in patients before high-dose chemotherapy or SCT and treatment of certain acute dental problems might be sufficient. Overtime, treatment of oral foci has become less radical in our facility, following recent literature. But, due to the small amount of available literature on this subject and the lack of evidence, treatment of oral foci is always part of discussion and different opinions exist amongst our team of oral & maxillofacial surgeons. There is a need for clearness and evidence regarding treatment of oral foci of patients with hematological malignancies. By making an updated protocol, which is in fact writing down the current way of treatment, and evaluating this protocol, more evidence will become available. Therefore, in the proposed prospective study chronic oral foci will not be eliminated before chemotherapy as proposed by Peters *et al* and Toljanic *et al* (13,14). This

study design will also provide insight into the risk of acute exacerbation and inflammation during chemotherapy and whether this risk is acceptable thus allowing for a less aggressive approach of removal of chronic oral foci before onset of chemotherapy (13,14).

Moreover, the proposed prospective study is aiming to prove that it is not cost-effective to perform pre-high dose chemotherapy or pre-SCT dental screening in its present form, meaning the identification and treatment of both chronic and acute oral foci, in AML-ALL patients and patients diagnosed with NHL/HL or MM, respectively.

## **Objectives**

- Is it cost-effective to do a pre-chemotherapy or pre-SCT dental screening in AML-ALL patients and patients diagnosed with NHL/HL or MM, respectively?
- Is there a relation between the composition of the oral micro flora cultivated from SDD (selective decontamination of the digestive tract) and the occurrence of focal infection and/or neutropenic fever?
- Is neutropenic fever preceded by an elevation of the counts of specific micro-organisms?
- Do patients with periodontal pathogens have a higher risk of infection or neutropenic fever?
- Does wearing dentures (Candida species can ingrowth in the denture acrylic) during high-dose chemotherapy increase the risk of infection and is there any influence of the presence/severity of oral mucositis on this risk?
- Does the severity of oral mucositis correlate with the occurrence of neutropenic fever and infection? And do patients with untreated oral foci with severe mucositis have a higher risk to develop neutropenic fever or infection?

## **Methods**

### **Patients**

All (partially) dentate adult patients diagnosed with AML or ALL before remission-induction chemotherapy (group 1), and patients diagnosed with NHL/HL or MM before high-dose chemotherapy and ASCT (group 2) who will be referred to the hospital's dental hygienist for a dental screening between April 2012 and April 2013, which is part of standard care, will be included in this study. Chemotherapy will be their primary treatment (group 1) or high-dose chemotherapy might be preparing the patient for ASCT (group 2). A patient has to be hospitalized in the University Medical Center Groningen during chemotherapy, and has to be available for the routine follow-up visit 6 weeks after treatment, in order to warrant data collection.

Tables 1 and 2 give an overview of the total number of patient contacts and the data collection that will be done during each routine visit.

### **Dental screening**

The dental screening will be performed according to standard UMCG-protocol (attachment 1), including:

- panoramic radiograph (and periapical dental radiographs when indicated)
- full periodontal examination including plaque and bleeding score
- intra-oral screening for mucosal and/or dental pathologies
- microbiological testing

- questionnaire with questions about oral health maintenance, visits to the dentist etc. (attachment 2)

Bacteriological testing will include:

- 1) *throat swab*: a cotton swab will be swiped across the inner surface of the throat near the tonsils and the most posterior part of the buccal mucosa
- 2) *periodontal samples*: paper point samples will be taken from the deepest, bleeding, if present suppurating, pocket in each quadrant of the dentition. Two sterile paper points will be inserted to the depth of the pockets, left in place for 10 seconds and will be collected and pooled in 2 ml of reduced transport fluid
- 3) *yeast cultures of dentures*: a cotton swab will be swiped across the inner surface of the denture in edentulous patients

Microbiological digestion of throat swabs will be done by the Medical Microbiology Laboratory according to standard procedures. Microbiological digestion of periodontal samples and denture samples will be done by the Oral Microbiology Laboratory. A description of microbial analysis is attached (attachment 3).

Based on the study by Toljanic *et al* (14), corresponding with the way of foci elimination currently done in our facility, we will differentiate between chronic and acute oral foci using Table 3. Chronic oral foci will not be eliminated, if they did not exacerbate during the 3 months preceding chemotherapy. Only patients with acute oral pathology and/or suffering from pain or other symptoms as described in Table 3 will be treated pre-chemotherapy in order to eliminate the source of infection, which is common practice.

Within group 1 we will be comparing patients who presented with oral foci before chemotherapy with patients who presented free of oral foci. Some patients, for example patients who were suffering from pain with dental origin, were made free of oral foci. Most patients, who present with asymptomatic oral foci, will not be made free of oral foci, like the current protocol, based on the study by Toljanic *et al* (14). Furthermore, these patients will be compared with a historical control group in which upfront dental foci (with or without pain) were treated, as we were used to do in the past. This historical control group was described in a pilot study.

Within group 2, there will also be patients who presented with oral foci before chemotherapy and patients who presented free of oral foci. The majority of patients in group 2 will develop any kind of mucositis. Patients with untreated oral foci and (severe) mucositis may have an increased risk of infection and fever. The influence of oral mucositis on the occurrence of infection can be investigated within this group, comparing patients with (untreated) chronic oral foci with patients who were already free of oral foci upfront or after treatment because of eliminated acute oral foci.

### **During chemotherapy**

On the first day of hospital admission a throat swab will be done, which will be repeated weekly (every Monday) during chemotherapy, which is part of standard care. A nurse will score the oral mucositis daily, using the WHO mucositis score, which is also according standard care. The patient will rinse the mouth with saline 4 times per day. If mucositis occurs, professional cleansing of the mouth by spraying with saline is indicated, 3-4 times

per day. Nurses are trained to do this, but often a dental hygienist will be consulted, and in cases of severe mucositis the oral hygienist will visit the patient daily in order to spray the patient's oral cavity with saline. If the dental hygienist visits a patient during the study period, he/she will score mucositis twice a week.

According to standard protocols, patients hospitalized for high-dose chemotherapy will be given SDD consisting of oral amphotericin B or Fluconazol, Colistin, and Bactrimel or Ciproxin. Cultivation of the throat swab, which is done weekly, may show the emergence of specific (pathogenic) bacteria or yeasts. Depending on the results of the cultivated throat swab, SDD will be adjusted.

Wearing dentures during high-dose chemotherapy may increase the risk of infection, since dentures are covered by a layer of denture plaque (20). The composition of denture plaque resembles that of dental plaque, but with increased numbers of *Candida* species. *Candida* species are related to denture stomatitis, angular cheilitis, glossitis, oral, oropharyngeal and esophagopharyngeal trush (21).

In immuno-compromised patients, wearing full or partial dentures may increase the risk for infection (22). Therefore, we advise our patients subjected to chemotherapy to remove their dentures during chemotherapy. When patients reject to this advice, we advise them not to wear their dentures during the night and to wear the prosthesis as shortly as possible during daytime (also advised by the National Cancer Institute). Dentures should be disinfected with chlorhexidine. The dentures of patients who were positive for *Candida albicans* at the dental screening will be cultured weekly.

### **Treatment of oral problems during a chemotherapy course**

If oral problems arise during chemotherapy treatment or chronic oral foci that were not treated aggravate to serious oral problems causing infection, antibiotics (Tazocin) will be given and/or other appropriate actions (such as blood and urine cultures, chest x-ray) will be performed accordingly. In case a patient is in pain due to an oral problem, analgesic drugs will be prescribed according to the WHO pain ladder (23).

### **Treatment of oral problems in between chemotherapy courses**

If oral problems arise in between chemotherapy courses, appropriate actions will be performed accordingly (dental treatment, antibiotics, blood and urine cultures, chest x-ray, analgesic drugs). If necessary, patients will be hospitalized in order to monitor vital functions and prevent sepsis.

### **Follow-up after treatment**

To be able to properly evaluate treatment, group 1 patients will be seen approximately 6 weeks after discharge, combined with their regular check-up at the Hematology Department, by the dental hygienist using a study form for this visit (attachment 4). The final visit for group 2 patients will be approximately 6 weeks after ASCT-discharge, using the same study form.

At the final visit, the following data will be gathered in order to compare them with baseline data from the dental screening:

- panoramic radiograph, periapical x-rays when indicated
- full periodontal examination including plaque and bleeding score
- intra-oral screening for mucosal and/or dental pathologies

- microbiological testing
- questionnaire with questions about oral health maintenance, oral problems during high-dose chemotherapy etc. (attachment 4)

### **Statistical analysis**

All data will be documented using a study form designed for this study (attachment 2).

Dental hygienists and hospital dentists will be instructed by the researcher on how to use the study form. Data will be explored, using descriptive statistics and graphs, in SPSS 18.0.

## References

- (1) Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, Lazarus HM, Rowe JM, Paietta E, et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998 Dec 3;339(23):1649-1656.
- (2) Wahlin A, Markevarn B, Golovleva I, Nilsson M. Prognostic significance of risk group stratification in elderly patients with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2001 Oct;115(1):25-33.
- (3) Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood* 2008 Mar 15;111(6):2962-2972.
- (4) Walsh LJ. Clinical assessment and management of the oral environment in the oncology patient. *Aust Dent J* 2010 Jun;55 Suppl 1:66-77.
- (5) Hamalainen S, Kuittinen T, Matinlauri I, Nousiainen T, Koivula I, Jantunen E. Neutropenic fever and severe sepsis in adult acute myeloid leukemia (AML) patients receiving intensive chemotherapy: Causes and consequences. *Leuk Lymphoma* 2008 Mar;49(3):495-501.
- (6) Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer* 1993 Sep 1;72(5):1612-1617.
- (7) Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001 Apr 15;19(8):2201-2205.
- (8) McCann S, Schwenkglenks M, Bacon P, Einsele H, D'Addio A, Maertens J, et al. The Prospective Oral Mucositis Audit: relationship of severe oral mucositis with clinical and medical resource use outcomes in patients receiving high-dose melphalan or BEAM-conditioning chemotherapy and autologous SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009 Jan;43(2):141-147.
- (9) Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P, D'Addio A, Einsele H, Maertens J, et al. Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy--European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *J Clin Oncol* 2008 Mar 20;26(9):1519-1525.
- (10) Rapoport AP, Miller Watelet LF, Linder T, Eberly S, Raubertas RF, Lipp J, et al. Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants. *J Clin Oncol* 1999 Aug;17(8):2446-2453.
- (11) Bergmann OJ. Oral infections and fever in immunocompromised patients with haematologic malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989 Mar;8(3):207-213.

- (12) Walsh LJ. Serious complications of endodontic infections: some cautionary tales. *Aust Dent J* 1997 Jun;42(3):156-159.
- (13) Peters E, Monopoli M, Woo SB, Sonis S. Assessment of the need for treatment of postendodontic asymptomatic periapical radiolucencies in bone marrow transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993 Jul;76(1):45-48.
- (14) Toljanic JA, Bedard JF, Larson RA, Fox JP. A prospective pilot study to evaluate a new dental assessment and treatment paradigm for patients scheduled to undergo intensive chemotherapy for cancer. *Cancer* 1999 Apr 15;85(8):1843-1848.
- (15) Melkos AB, Massenkeil G, Arnold R, Reichart PA. Dental treatment prior to stem cell transplantation and its influence on the posttransplantation outcome. *Clin Oral Investig* 2003 Jun;7(2):113-115.
- (16) Schuurhuis JM, Stokman MA, Roodenbrug JLN, Reintsema H, Langendijk JA, Vissink A, Spijkervet FKL. Efficacy of routine pre-radiation dental screening and dental follow-up in head and neck oncology patients on intermediate and late radiation effects. A retrospective evaluation. *Radiother Oncol* 2011Dec;101(3):403-9.
- (17) Stokman MA, Vissink A, Spijkervet FK. Foci of infection and oral supportive care in cancer patients]. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2008 Apr;115(4):203-210.
- (18) Gortzak RA, van der Waal I, Allard RH. [Diagnosing and treatment of dental foci in Dutch medical centres]. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2007 07;114(7):287-291.
- (19) Sonis ST, Woods PD, White BA. Oral complications of cancer therapies. Pretreatment oral assessment. *NCI Monogr* 1990;(9)(9):29-32.
- (20) de Souza RF, de Freitas Oliveira Paranhos H, Lovato da Silva CH, Abu-Naba'a L, Fedorowicz Z, Gurgan CA. Interventions for cleaning dentures in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7;(4)(4):CD007395.
- (21) Budtz-Jorgensen E. Candida-associated denture stomatitis and angular cheilitis. In: Samaranyake LP MT, editor. *Oral Candidosis*. Butterworth ed. London; 1990. p. 156-183.
- (22) Nikawa H, Hamada T, Yamamoto T. Denture plaque--past and recent concerns. *J Dent* 1998 May;26(4):299-304.
- (23) Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician* 2010 Jun;56(6):514-7, e202-5.
- (24) Syed SA, Loesche WJ. Survival of human dental plaque flora in various transport media. *Appl Microbiol* 1972 Oct;24(4):638-644.



## **Attachment 1**

### **FOCUS ONDERZOEK BIJ CHEMOTHERAPIE**

**Als foci bij patiënten die chemotherapie moeten ondergaan, worden beschouwd:**

- cariës profunda
- periapicale radioluenties
- avitale pulpa (elementen met grote restauraties testen)
- parodontitis met pockets  $\geq$  6 mm, toegankelijke furcaties, mobiliteit  $\geq$  graad 1
- sondeerbare (partiëel) doorgebroken elementen
- wortelresten
- slijmvliesulceraties of denudatie
- odontogene cystes en eventuele andere röntgenologische afwijkingen zoals wortelresorptie
- geïmpacteerde elementen m.u.v. geheel door bot omgeven elementen of wortelresten zonder pathologie

Factoren die van invloed zijn op de behandeling van foci:

- Mondhygiëne. Een slechte mondhygiëne is strikt genomen geen focus. De nagenoeg altijd daaraan gekoppelde gingivitis en/of parodontitis echter wel. Instructie is derhalve gewenst. Alle dentate patiënten met de indicatie focusonderzoek dienen (zo mogelijk) naar een mondhygiënist te worden verwezen voor gebitsreiniging en instructie. Tandsteen moet worden verwijderd.
- Prothetische voorzieningen. Zowel voor de volledige prothese bij edentaten als de partiële prothese bij gedeeltelijk dentaten geldt dat scherpe randen en grove onregelmatigheden, als zijnde condities die een mogelijk focus zouden kunnen veroorzaken/ onderhouden, gecorrigeerd dienen te worden.

#### Literatuur

Jansma J, Vissink A. Dentogene foci. Rol, behandeling en preventie bij risicopatienten. Ned Tijdschr Tandheelkd 1998; 105: 52-56.

Newman HN, Focal infection. J Dent Res 1996; 75: 1912-9.

Stegenga B, Vissink A, Bont LGM de. Mondziekten & Kaakchirurgie. Assen: van Gorcum, 2000

## **Attachment 2**

### **Formulier voor data verzameling bij het focusonderzoek**

#### **Vragen m.b.t. mondgezondheid**

##### **1. Gaat u naar de tandarts?**

- Ja (ga naar vraag 1a)
- Ja, maar alleen bij klachten (ga naar vraag 1b)
- Nee (ga naar vraag 1b)

1a. Hoe vaak gaat u naar de tandarts? .....per jaar

1b. Hoe lang is het geleden dat u bij de tandarts bent geweest? .....jaar

##### **2. Gaat u ook naar een mondhygiënist of bent u elders onder behandeling voor uw tandvlees (parodontitis)?**

Ja  (ga naar vraag 2a/b) / nee  (ga naar vraag 3)

2a. Is dat bij een:

- mondhygiënist
- preventie-assistent
- parodontoloog
- anders, nl:.....

2b. Hoe vaak gaat u daarheen? .....per jaar

##### **3. Hebt u momenteel klachten in de mond?**

Ja  (ga naar vraag 3a) / nee  (ga naar vraag 4)

3a. Omschrijf de klachten:.....  
.....  
.....

##### **4. Hebt u de afgelopen 3 maanden klachten in de mond gehad? Zoals bijvoorbeeld pijn, zwelling of gevoeligheid?**

Ja  (ga naar vraag 4a) / nee  (ga naar vraag 5)

4a. Omschrijf de klachten:.....  
.....  
.....

**5. Wat zijn uw wensen ten aanzien van uw tanden en kiezen? (leg alle 3 de zinnen aan de patiënt voor en noteer of de patiënt het daar wel of niet mee eens is)**

Ik wil mijn eigen tanden en kiezen zoveel mogelijk houden Eens  / Oneens

Ik wil het liefste dat al mijn tanden worden getrokken en ik een kunstgebit krijg Eens  / Oneens

Als het nodig is dat er tanden en kiezen worden getrokken in het belang van mijn gezondheid dan moet dat gebeuren Eens  / Oneens

**6. Poetst u uw tanden?** Ja  (ga naar vraag 6a/b) / nee  (ga naar vraag 7)

6a. Hoe poetst u?

- Alleen elektrisch (ga naar vraag 6b)
- Alleen handmatig (ga naar vraag 6b)
- Beide, zowel elektrisch als handmatig (ga naar vraag 6b)

6b. Hoe vaak poetst u?

- niet dagelijks
- dagelijks
- 2x per dag
- meer dan 2x per dag
- anders, nl:.....

**7. Maakt u ook schoon tussen de tanden en kiezen?**

Ja  (ga naar vraag 7a/b) / nee  (ga naar vraag 8)

7a. Waarmee maakt u schoon tussen tanden en kiezen?

- flossdraad
- tandenstokers
- ragers
- anders, nl:.....

7b. Hoe vaak maakt u schoon tussen tanden en kiezen?

- 1x per week
- om de dag
- dagelijks
- meer dan 1x per dag

**8. Gebruikt u een mondspoelmiddel?**

Ja  (ga naar vraag 8a/b) / nee  (ga naar vraag 9)

8a. Welk mondspoelmiddel gebruikt u?

- Chloorhexidine
- Elmex
- Listerine
- Meridol
- Zout-soda
- anders, nl:.....

8b. En hoe vaak gebruikt u dat mondspoelmiddel?

- 1x per week
- om de dag
- dagelijks
- meer dan 1x per dag

**9. Heeft u een droge mond?**

Ja  (vul de GRIX-vragenlijst in) / nee  (ga naar vraag 10)

*Uitneembare voorzieningen*

**10. Heeft de patiënt uitneembare voorzieningen?**

Ja  (ga naar vraag 10a) / nee  (ga naar vraag 12)

10a. Is dat in de bovenkaak?

Ja  (ga naar vraag 10b) / nee  (ga naar vraag 10c)

10b. Betreft dat een:

- Partiële plaatprothese Ja  / nee
- Frameprothese Ja  / nee
- Volledige prothese Ja  / nee
- Anders, nl:.....

10c. Is dat in de onderkaak?

Ja  (ga naar vraag 10d) / nee  (ga naar vraag 11)

10d. Betreft dat een:

- Partiële plaatprothese Ja  / nee
- Frameprothese Ja  / nee
- Volledige prothese Ja  / nee
- Anders, nl:.....

**11. Hoe is de prothese hygiëne?**

- Goed** (de prothese is schoon)
- Matig** (plaque en/of debris in ondersnijdingen van de prothese)
- Slecht** (overal plaque en/of debris)

Röntgenologisch onderzoek

**12. Bij het focusonderzoek hoort een OPG aanwezig te zijn. Wilt u beoordelen of de volgende tandheelkundige problemen hierop zichtbaar zijn?**

<i>Afwijking</i>		<i>Zo ja, waar? (elementnummer)</i>
Periapicale problemen	Ja <input type="checkbox"/> / nee <input type="checkbox"/>	.....
Geïmpacteerte elementen	Ja <input type="checkbox"/> / nee <input type="checkbox"/>	.....
Zo ja,		
Is er een verbrede follikel?	Ja <input type="checkbox"/> / nee <input type="checkbox"/>	
Is er contact met de mondholte?	Ja <input type="checkbox"/> / nee <input type="checkbox"/>	
Is er risico op nervus-schade?	Ja <input type="checkbox"/> / nee <input type="checkbox"/>	
Wortelresten	Ja <input type="checkbox"/> / nee <input type="checkbox"/>	.....
Cystes	Ja <input type="checkbox"/> / nee <input type="checkbox"/>	.....
Wortelresorptie	Ja <input type="checkbox"/> / nee <input type="checkbox"/>	.....
Andere röntgenologische afwijking	Ja <input type="checkbox"/> / nee <input type="checkbox"/>	.....

**13. Indien er solo-opnames zijn gemaakt, wilt u aangeven van welke elementen die gemaakt zijn en wat de afwijkingen zijn die daarop te zien zijn? Als er geen solo's zijn, omcirkel dan N.v.t.**

*N.v.t.*

<i>Elementnummer</i>	<i>Afwijking</i>
.....	.....
.....	.....
.....	.....
.....	.....
.....	.....

Vitaliteit

**LET OP: In deze studie dienen ALLE elementen met een grote restauratie en/of röntgenologische periapicale afwijking getest te worden op vitaliteit m.b.v. een koude test.**

**14. Zijn er elementen die u zou willen testen op vitaliteit?**

Ja  (ga naar vraag 14a) / nee  (begin met intra-oraal onderzoek)

14a. Welke?.....

14b. En noteer dan s.v.p. de resultaten van de vitaliteitstest .....

14c. Wilt u aanvullende vitaliteitstesten doen?

Ja  (ga naar vraag 14d) / nee  (begin met intra-oraal onderzoek)

14d. Welke test?

- warmte test
- proefboren

En noteer dan s.v.p. de resultaten van de vitaliteitstest .....

.....

.....

Keelwab

De keelwab bestaat uit een buis met medium en een wattenstaaf. De wattenstaaf wordt langs de orale mucosa gestreken achter in de wangzak en over het palatum molle. Dan de wattenstaat terug plaatsen in de buis met medium en verzenden naar Medische Microbiologie (buizenpost).

Parodontium

Er wordt van elke patiënt een parodontiumstatus gemaakt, waarop alleen pockets dieper dan 3 mm genoteerd worden. Indien een patiënt geen diepe pockets heeft dienen dus wel alle overige onderdelen ingevuld te worden.

Plaquescore:.....%

Bloedingsscore:.....%

Paropathogenen kweek (microbiologie)

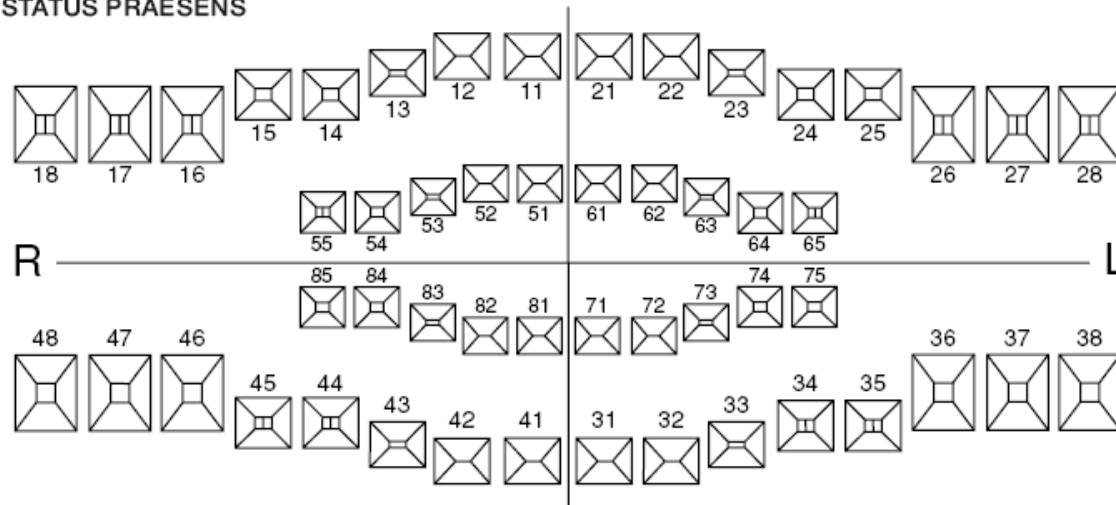
In elk kwadrant wordt met behulp van 2 paperpoints een monster genomen uit de diepste, bloedende en, indien aanwezig, pussende pocket. De 2 paperpoints worden gedurende 10 sec in de pocket gelaten en dan in een transportvloeistof (de 8 paperpoints in 1 cupje) verstuurd naar het Lab Orale Microbiologie (2311).

Prothese-swab (indien van toepassing)

Mbv een wattenstaaf wordt een monster genomen van de binnenzijde van de prothese. Dan de wattenstaat terug plaatsen in de buis met medium en verzenden naar Medische Microbiologie (buizenpost).

Status praesens en cariës

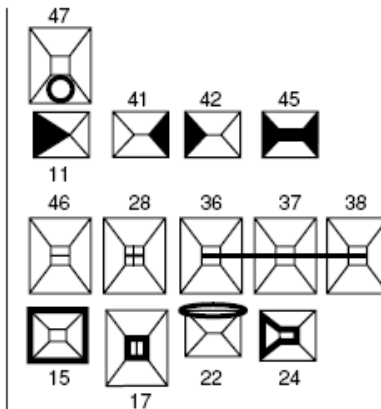
**STATUS PRAESENS**



**Opmerkingen**

**U wordt verzocht het gebitsdiagram als volgt in te vullen:**

- Caviteiten : door middel van een cirkeltje in het betreffende vak
- Restauraties : door het invullen van de desbetreffende vlakken
- Ontbrekende elementen : door middel van een horizontale lijn door het desbetreffende element
- Gegoten restauraties : afzonderlijk vermelden door omlijnen van de vlakken
- Plaatprothese : de vervangen elementen aangeven door middel van een P
- Frameprothese : de vervangen elementen aangeven door middel van een F
- Volledige prothese : afzonderlijk vermelden naast het gebitsdiagram
- Endodontisch behandelde elementen : aangeven door middel van een streep door het desbetreffende nummer



UMCG-nummer

## DROGE MOND vragenlijst; The Groningen Radiotherapy-induced xerostomia questionnaire (GRIX)

Geboortedatum        
 Datum van vandaag

Deze vragenlijst is om na te gaan in hoeverre u klachten ervaart die te maken hebben met het speeksel. Het is de bedoeling dat u de afgelopen week in ogenschouw neemt bij het invullen van de vragen. Wilt u alle vragen zelf beantwoorden door het getal te omcirkelen dat het meest op u van toepassing is. Er zijn geen "juiste" of "onjuiste" antwoorden. De informatie die u geeft zal strikt vertrouwelijk worden behandeld.

	Helemaal niet	Een beetje	Nogal	Heel erg
1. Heeft u overdag last van een droge mond?	1	2	3	4
2. Heeft u last van een droge mond in de buitenlucht?	1	2	3	4
3. Heeft u moeilijkheden met kauwen of slikken vanwege de droge mond?	1	2	3	4
4. Heeft u last van een droge mond tijdens inspanning?	1	2	3	4
5. Heeft u moeilijkheden met praten vanwege de droge mond?	1	2	3	4
6. Drinkt u overdag om de klachten van de droge mond te verlichten?	1	2	3	4
7. Heeft u 's nachts last van een droge mond?	1	2	3	4
8. Verstoort de droge mond uw nachtrust?	1	2	3	4
9. Drinkt u 's nachts om de klachten van een droge mond te verlichten?	1	2	3	4
10. Heeft u overdag last van taai slijm?	1	2	3	4
11. Heeft u moeilijkheden met kauwen en eten vanwege het taaie slijm?	1	2	3	4
12. Heeft u moeilijkheden met praten vanwege het taaie slijm?	1	2	3	4
13. Heeft u 's nachts last van taai slijm?	1	2	3	4
14. Verstoren de klachten van taai slijm uw nachtrust?	1	2	3	4



## **Attachment 3**

### **Microbiology protocol**

All patients included in the study will be subjected to microbiological testing with the aim to describe the periodontal micro flora (in both periodontal health and disease) as well as the presence of putative/potential pathogenic microorganisms in the oral cavity/ throat.

At different time points (baseline, during chemotherapy, 6 weeks after treatment) samples will be obtained from the high dose chemotherapy/ H SCT patients for microbiological evaluation.

#### **Sampling**

##### *Throat swab*

A cotton swab will be swiped across the inner surface of the throat near the tonsils and the most posterior part of the buccal mucosa in order to obtain a small tissue sample. The swab is available as a standard set of a swab in a sterile jar.

##### *Periodontal microbiology*

To study the periodontal micro flora paper point samples will be taken from the deepest, bleeding, if present suppurating, pocket in each quadrant of the dentition. Two sterile paper points will be inserted to the depth of the pockets, left in place for 10 seconds and will be collected and pooled in 2 ml of reduced transport fluid (24). If these teeth are extracted during the course of the study, again the deepest, bleeding, if present suppurating, pocket in each quadrant of the dentition will be used for sampling.

If a patients has no signs of periodontal disease (pockets < 4mm, no bleeding on probing) samples will be taken from the distal pocket of the first molars, lingually and palatally. If the first molars are not present, choose the most distal tooth that is present.

##### *Denture swab*

A cotton swab will be swiped across the inner surface of the denture.

#### **Microbial analysis**

All samples will be processed according to a standardized protocol.

## **Attachement 4**

### **Formulier voor data verzameling 6 weken na einde chemotherapie**

#### **1. Heeft u de afgelopen periode klachten in de mond gehad?**

Ja  (ga naar vraag 1a) / nee  (ga naar vraag 2)

1a. Omschrijf de klachten:.....  
.....  
.....

#### **2. Heeft u momenteel klachten in de mond?**

Ja  (ga naar vraag 2a) / nee  (ga naar vraag 3)

2a. Omschrijf de klachten:.....  
.....  
.....

#### **3. Hebt u ook een droge mond?**

Ja  (vul de GRIX vragenlijst in) / nee  (ga naar vraag 4)

#### **4. Heeft de patiënt uitneembare voorzieningen?**

Ja  (ga naar vraag 4a) / nee  (ga naar vraag 5)

4a. Werd de uitneembare voorziening tijdens de chemotherapie overdag gedragen?

Ja (ga naar vraag 4b)

Gedeeltelijk,nl:.....  
..... (ga naar vraag 4b)

Nee (ga naar vraag 4b)

4b. Werd de uitneembare voorziening tijdens de chemotherapie 's nachts gedragen?

Ja (ga naar vraag 5)

Gedeeltelijk,nl:.....  
..... (ga naar vraag 5)

Nee (ga naar vraag 5)

#### **5. Hebt u een schimmelinfectie (candidiasis) in de mond gehad?**

Ja

Nee

Röntgenologisch onderzoek

**6. Bij het focusonderzoek hoort een OPG aanwezig te zijn. Wilt u beoordelen of de volgende tandheelkundige problemen hierop zichtbaar zijn?**

<i>Afwijking</i>		<i>Zo ja, waar?</i> <i>(elementnummer)</i>
Periapicale problemen	Ja <input type="checkbox"/> / nee <input type="checkbox"/>	.....
Geïmpacteerte elementen	Ja <input type="checkbox"/> / nee <input type="checkbox"/>	.....
Zo ja,		
Is er een verbrede follikel?	Ja <input type="checkbox"/> / nee <input type="checkbox"/>	
Is er contact met de mondholte?	Ja <input type="checkbox"/> / nee <input type="checkbox"/>	
Is er risico op nervus-schade?	Ja <input type="checkbox"/> / nee <input type="checkbox"/>	
Wortelresten	Ja <input type="checkbox"/> / nee <input type="checkbox"/>	.....
Cystes	Ja <input type="checkbox"/> / nee <input type="checkbox"/>	.....
Wortelresorptie	Ja <input type="checkbox"/> / nee <input type="checkbox"/>	.....
Andere röntgenologische afwijking	Ja <input type="checkbox"/> / nee <input type="checkbox"/>	.....

**7. Indien er solo-opnames zijn gemaakt, wilt u aangeven van welke elementen die gemaakt zijn en wat de afwijkingen zijn die daarop te zien zijn? Als er geen solo's zijn, omcirkel dan N.v.t.**

*N.v.t.*

<i>Elementnummer</i>	<i>Afwijking</i>
.....	.....
.....	.....
.....	.....
.....	.....
.....	.....

Vitaliteit

**LET OP: In deze studie dienen alle elementen met een grote restauratie en/of röntgenologische periapicale afwijking getest te worden op vitaliteit m.b.v. een koude test.**

**8. Zijn er elementen die u zou willen testen op vitaliteit?**

Ja  (ga naar vraag 8a) / nee  (begin met intra-oraal onderzoek)

8a. Welke?.....

8b. En noteer dan s.v.p. de resultaten van de vitaliteitstest .....  
.....  
.....

8c. Wilt u aanvullende vitaliteitstesten doen?

Ja  (ga naar vraag 8d) / nee  (ga naar vraag 9)

8d. Welke test?

warmte test

proefboren

En noteer dan s.v.p. de resultaten van de vitaliteitstest .....

### Mucositis

**9. Is er nog mucositis aanwezig?**

Ja  (ga naar vraag 9a) / nee  (begin met intra-oraal onderzoek)

9a. Wat is de WHO mucositis score? (omcirkel het juiste antwoord)

- 0 Geen
- 1 Pijn en erytheem (roodheid)
- 2 Ulceraties, patiënt eet vast voedsel
- 3 Ulceraties, patiënt eet vloeibaar voedsel
- 4 Patiënt kan niet eten

### Keel swab

De keelwab bestaat uit een buis met medium en een wattenstaaf. De wattenstaaf wordt langs de orale mucosa gestreken achter in de wangzak en over het palatum molle. Dan de wattenstaat terug plaatsen in de buis met medium en verzenden naar Medische Microbiologie (buizenpost).

### Parodontium

Er wordt van elke patiënt een parodontiumstatus gemaakt, waarop alleen pockets dieper dan 3 mm genoteerd worden. Indien een patiënt geen diepe pockets heeft dienen dus wel alle overige onderdelen ingevuld te worden.

Plaquescore:.....%

Bloedingsscore:.....%

### Paropathogenen kweek (microbiologie)

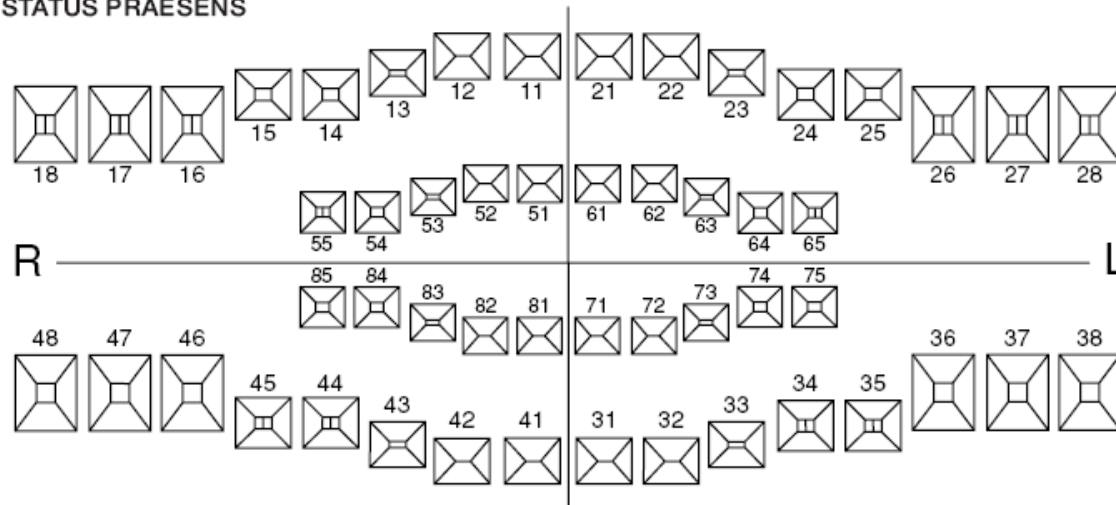
In elk kwadrant wordt met behulp van 2 paperpoints een monster genomen uit de diepste, bloedende en, indien aanwezig, pussende pocket. De 2 paperpoints worden gedurende 10 sec in de pocket gelaten en dan in een transportvloeistof (de 8 paperpoints in 1 cupje) verstuurd naar het Lab Orale Microbiologie (2311).

*Prothese-swab (indien van toepassing)*

Mbv een wattenstaaf wordt een monster genomen van de binnenzijde van de prothese. Dan de wattenstaat terug plaatsen in de buis met medium en verzenden naar Medische Microbiologie (buizenpost).

*Status praesens en caries*

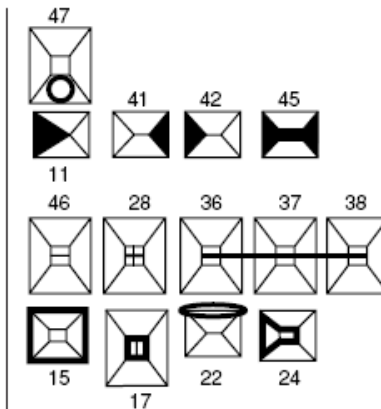
**STATUS PRAESENS**



**Opmerkingen**

**U wordt verzocht het gebitsdiagram als volgt in te vullen:**

- Caviteiten : door middel van een cirkeltje in het betreffende vak
- Restauraties : door het invullen van de desbetreffende vlakken
- Ontbrekende elementen : door middel van een horizontale lijn door het desbetreffende element
- Gegoten restauraties : afzonderlijk vermelden door omlijnen van de vlakken
- Plaatprothese : de vervangen elementen aangeven door middel van een P
- Frameprothese : de vervangen elementen aangeven door middel van een F
- Volledige prothese : afzonderlijk vermelden naast het gebitsdiagram
- Endodontisch behandelde elementen : aangeven door middel van een streep door het desbetreffende nummer



<b>Patients diagnosed with:</b>	<b>Dental screening (Before 1<sup>st</sup> chemo)</b>	<b>2<sup>nd</sup> chemotherapy</b>	<b>3<sup>rd</sup> chemotherapy</b>	<b>4<sup>th</sup> chemotherapy</b>	<b>Before SCT</b>	<b>Follow-up 6 weeks after chemotherapy treatment</b>
<b>AML</b>	<b>x</b>	<b>x</b>				<b>x</b>
<b>ALL</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>		<b>x</b>
<b>Hodgkin's/ non-Hodgkin's lymphoma</b>	<b>x</b>				<b>x</b>	<b>x</b>
<b>Multiple myeloma</b>	<b>x</b>				<b>x</b>	<b>x</b>

**Table 1. Patient contacts.**

All patients will be seen for a dental screening. AML patients will be seen before the 2nd course of chemotherapy and 6 weeks after chemotherapy treatment. ALL patients will be seen before the 2nd course of chemotherapy, before the 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> course, and 6 weeks after chemotherapy treatment. NHL/HL and MM patients will be seen for a dental screening, before SCT and 6 weeks after chemotherapy ended.

	<b>Dental screening</b>	<b>2<sup>nd</sup> chemotherapy</b>	<b>3<sup>rd</sup> chemotherapy</b>	<b>4<sup>th</sup> chemotherapy</b>	<b>Follow-up 6 weeks after last course of chemotherapy</b>
Panoramic radiograph	x				x
Intra-oral screening for mucosal and/or dental pathologies	x				x
Full periodontal examination including plaque and bleeding score	x				x
Throat swab and periodontal samples	x				x
Denture swab	x	x	x	x	x
Mucositis-score		x	x	x	x
Questionnaire	x				x

**Table 2. Data collection per visit.**



### Acute dental pathology

Oral foci are considered as acute dental pathology when 1 or more of the following symptoms are present or were reported by the patient that they had occurred recently (less than 3 months ago):

- pain
- tenderness
- fever
- swelling
- purulent drainage

Patients diagnosed with acute dental pathology need pre-chemotherapy dental treatment to remove the source of infection.

<u>Chronic dental pathology without pain or tenderness</u>	
caries profunda	no immediate treatment
periapical radiolucencies	no immediate treatment
avital pulp (teeth with large restorations should be tested)	no immediate treatment
periodontitis with periodontal pockets $\geq$ 6 mm, furcation involvement, mobility $\geq$ grade 1	no immediate treatment
(partially) erupted teeth not fully covered with bone	no immediate treatment
radix relictæ	no immediate treatment
cysts and other radiographic malignancies (such as rootresorption)	no immediate treatment
impacted teeth (impacted teeth fully covered with bone or radix relictæ without radiographic pathology excluded)	no immediate treatment

**Table 3. Overview of chronic and acute oral foci and their treatment**