

Preventie en behandeling van de neveneffecten van hoofd-halsbestraling.

II. Protocol*

J. JANSMA, A. VISSINK, F. K. L. SPIJKERVET, A. K. PANDERS, A. VERMEY EN B. G. SZABÓ

De belangrijkste neveneffecten van hoofd-halsbestraling zijn mucositis, hyposalie, smaakverlies, bestralingscariës, trismus en osteoradionecrose. Ze veroorzaken zowel tijdens als na de bestralingsbehandeling veel leed voor de patiënt en kunnen zelfs een aanpassing of onderbreking van de bestraling noodzakelijk maken. Preventie van deze neveneffecten is van groot belang.

Zoals is beschreven in het voorgaande artikel, bestaan er grote verschillen in de preventie en behandeling van de neveneffecten van hoofd-halsbestraling in de Nederlandse centra voor radiotherapie.¹ Deze verschillen zijn vooral het gevolg van het ontbreken van duidelijke richtlijnen in vele centra en van de grote diversiteit in de aanbevelingen uit de literatuur. Vaak komt het gekozen beleid voort uit het aanwenden van klinische ervaring en het toepassen van aanbevelingen uit de literatuur.

In het Academisch Ziekenhuis Groningen is een protocol ter preventie en behandeling van de neveneffecten van hoofd-halsbestraling ontwikkeld dat is gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek.²⁻⁵ Dit protocol onderscheidt 3 fasen, namelijk de zorg vóór, tijdens en na de bestraling. Voor een optimale uitvoering van het protocol dienen de centra de beschikking te hebben over een tandheelkundig team, bij voorkeur bestaande uit een kaakchirurg, een mondhygiënist en een centrumtandarts.

ZORG VÓÓR DE BESTRALING

Alle patiënten bij wie delen van de kaken, de grote speekselklieren en (of) de mondholte in het bestralingsveld komen te liggen, dienen vóór de bestraling uitvoerig tandheelkundig te worden onderzocht. Het doel hiervan is het screenen op risicofactoren voor nadelige effecten van de bestraling en het opstarten van een regime van preventieve maatregelen. De tandheelkundige screening dient ten minste 3 weken vóór het begin van de bestraling te worden verricht zodat voldoende tijd wordt gereserveerd voor noodzakelijke behandelingen.

Fysisch en röntgenologisch onderzoek. De toestand van de gebitselementen, de gebitsprothese, het parodontium en de orale mucosa met onderliggend kaakbot, het

Zie ook het artikel op bl. 2255.

SAMENVATTING

Inleiding. Mucositis, hyposalie, smaakverlies, bestralingscariës, trismus en osteoradionecrose zijn belangrijke neveneffecten van hoofd-halsbestraling. Een protocol voor de preventie en behandeling van de neveneffecten van hoofd-halsbestraling wordt beschreven.

Opzet. Descriptief.

Plaats. Academisch Ziekenhuis Groningen.

Methode. Dit protocol is gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek en onderscheidt 3 fasen, namelijk de zorg vóór, tijdens en na de bestraling.

Resultaten. Voor iedere fase zijn richtlijnen en adviezen ten aanzien van de behandeling en preventie van de neveneffecten van hoofd-halsbestraling opgesteld. De resultaten van de preventieve maatregelen hangen direct samen met de mate van medewerking van de patiënt. Zonder deze coöperatie zal ondanks de inspanning van het tandheelkundig team de behandeling toch vaak resulteren in het optreden van ernstige mucositis, bestralingscariës, parodontitis, osteoradionecrose of necrose van de weke delen.

Conclusie. Het protocol is vooral toepasbaar in instituten die de beschikking hebben over een tandheelkundig team, bij voorkeur samengesteld uit een kaakchirurg, een centrumtandarts en een mondhygiënist. Dit team hoort zo spoedig mogelijk na het stellen van de diagnose bij de behandeling te worden ingeschakeld, zodat de preventie een integraal onderdeel kan vormen van de kankerbehandeling en er dus voldoende tijd zal zijn om de verschillende maatregelen uit te voeren.

niveau van de mondhygiëne en de motivatie van de patiënt dienen kritisch te worden beoordeeld. Indien het kaakgewricht of de kauwspieren in het bestralingsveld zijn gelegen, moet tevens de maximale mondopening worden gemeten. Bij patiënten die selectieve decontaminatie van de mondholte zullen ondergaan (zie verderop onder Preventieve maatregelen), dient de mondflora te worden gekweekt.⁶ Ten slotte dienen bij alle patiënten röntgenopnamen te worden gemaakt om wortelresten, geïmpacteerde verstandskiezen, wortelpuntontstekingen en andere foci op te sporen.

Behandeling en profylaxe. De bij het focusonderzoek gevonden risico's dienen adequaat te worden bestreden. Het uitgangspunt hierbij is de noodzaak van extracties na de bestralingsperiode en de kans op complicaties tijdens de bestraling tot een minimum te beperken. Derhalve dienen gebitselementen met een dubieuze prognose te worden verwijderd. Voor verwijdering komen in aanmerking: diep-carieuze gebitselementen, gebitselementen met wortelpuntontstekingen, gebitselementen met

*Dit artikel is een bewerking van een eerdere publikatie in *Cancer* (1992; 70: 2171-80) met als titel 'Protocol for the prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy'.

Academisch Ziekenhuis. Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.
Afd. Mondziekten, Kaakchirurgie en Bijzondere Tandheelkunde: dr. J. Jansma, dr. F. K. L. Spijkervet en prof. dr. A. K. Panders, kaakchirurgen; dr. A. Vissink, assistent-geneeskundige.
Afd. Chirurgie/Oncologie: prof. dr. A. Vermey, chirurg.
Afd. Radiotherapie: prof. dr. B. G. Szabó, radiotherapeut.
Correspondentie-adres: dr. J. Jansma.

tandvlespockets (> 5 mm), wortelresten die niet volledig met kaakbot zijn bedekt of die ontsteking vertonen, geïmpacteerde gebitselementen die niet volledig met bot zijn bedekt en gebitselementen die in nauw verband staan met de tumor. Apexresecties dienen alleen te worden overwogen bij gebitselementen die van essentieel belang zijn voor latere prothetische reconstructie.

Het parodontium dient in een optimale toestand te verkeren. Tandsteen moet worden verwijderd en overstaande vullingen moeten worden bijgewerkt.

Extracties en andere operatieve ingrepen dienen ten minste 3 weken vóór de bestraling te worden uitgevoerd om de kans op het ontstaan van osteoradionecrose tot een minimum te beperken.

Instellen van preventieve maatregelen. De in te stellen preventieve maatregelen zijn gericht op het voorkómen van of tot een minimum beperken van mucositis, monddroogheidsklachten, bestralingscariës, parodontitis, trismus, osteoradionecrose en gewichtsverlies. De meeste van deze maatregelen zijn levenslang nodig. Een goede voorlichting en uitleg vóór de bestraling is daarom van groot belang.

– Mondhygiëne en fluoridegebruik. Om bestralingscariës te voorkomen, is behalve een optimale mondhygiëne (efficiënte poetsmethode, interdentale reiniging, fluoride bevattende tandpasta) ook applicatie van een neutrale natriumfluoride-gel noodzakelijk (tabel). Patiënten wordt geïnstrueerd vanaf het begin van de bestraling met behulp van voor eigen gebruik vervaardigde fluoridekappen de gel om de dag aan te brengen. De fluoridekappen worden vóór de bestralingsbehandeling vervaardigd aan de hand van gebitsmodellen van de patiënt. Na zorgvuldig tanden poetsen en interdentale reiniging worden de met enkele druppels fluoride-gel gevulde kappen gedurende 5 min op de gebitsbogen geplaatst, bij voorkeur vóór het slapen gaan. Na verwijderen van de kappen wordt de mond kort gespoeld met water om de overmaat van fluoride te verwijderen; vervolgens mag de patiënt gedurende 30 min niet eten, drinken of poetsen.

Patiënten met grote vullingen of metalen kronen in het bestralingsveld wordt aangeraden om de fluoridekappen tijdens het bestralen te dragen om weefselbeschadiging door verstrooiing van de straling te voorkomen. Verstrooiing kan lokaal ernstige mucositis veroorzaken.

– Mondspoelingen. Spoelmiddelen worden aangeraden om de mucosa te reinigen en te bevochtigen. Vanaf het begin van de bestraling moeten de patiënten 8-10 maal daags hun mond spoelen met een lauwe oplossing van

zout en soda (1 theelepel NaCl en Na₂CO₃ in 1 l water). Deze oplossing lost slijm en débris goed op. Indien een ernstige mucositis (pseudomembranen) dreigt te ontstaan is, evenals bij patiënten die de mond zelf niet goed kunnen spoelen, aanvullend sprayen van de mondholte door een mondhygiënist geïndiceerd.

– Kunstspeeksel. Voor symptomatische behandeling van monddroogheidsklachten kan een mucine bevattend speekselsubstituut worden voorgeschreven (Saliva Orthana, Pharmachemie, Haarlem). Het effect hiervan is sterk afhankelijk van de instructies omtrent het gebruik. De droge mond moet goed worden bevochtigd door het kunstspeeksel met een verstuiver op de orale mucosa aan te brengen. Vervolgens dient de vloeistof met de tong door de mond te worden verspreid en het teveel te worden doorgeslikt opdat de farynx en oesophagus eveneens worden bevochtigd. Zodra de mond weer droog begint aan te voelen, moet de patiënt de procedure herhalen. Het kunstspeeksel kan bij klachten over kleverigheid met water worden verdund; als smaakstof kan bijvoorbeeld pepermuntolie worden toegevoegd. Behalve monddroogheid zijn problemen met spreken en slikken, nachtelijke droogheid en bescherming van de orale mucosa de belangrijkste indicaties voor het gebruik.

– Selectieve eliminatie van mondflora. Het ontstaan van de ernstige stadia van mucositis (pseudomembranen, ulcera) kan worden afgeremd door selectieve eliminatie van Gram-negatieve bacteriën uit de mondholte. Alle patiënten bij wie een substantieel deel van de slijmvliezen van de mondkeelholte in het bestralingsveld komt te liggen, dienen vanaf het begin van de bestraling colistine-tobramycine-amfotericine B (PTA)-zuigtabletten te gebruiken (colistine 2 mg, tobramycine 1,8 mg en amfotericine B 10 mg; 4 dd). Met het gebruik van deze tabletten moet men doorgaan totdat alle verschijnselen van mucositis na de bestralingsperiode zijn verdwenen. Amfotericine B is toegevoegd ter preventie van *Candida*-infecties.

– Gebitsprothese. Gebitsprothesen (gedeeltelijke en volledige) kunnen een bron van irritatie zijn voor de orale mucosa tijdens de radiotherapie. Pijn en mucositis kunnen daardoor in ernst toenemen. Alle patiënten bij wie de mucosa (deels) in het bestralingsveld komt te liggen, wordt aangeraden om vanaf het begin van de bestraling de prothese uit te laten.

– Trismus-preventie. Risicopatiënten (met kaakgewricht of kauwspieren in het bestralingsveld en (of) mondopening < 30 mm) krijgen instructies voor dagelijkse oefeningen waarmee een maximale mondopening en kaakmobiliteit behouden kunnen blijven. Kurken van rubber kunnen als ondersteuning worden gebruikt.

– Voedingsadviezen. Door pijn, monddroogheid en smaakverlies kan de voedselinname ernstig worden belemmerd, met als gevolg gewichtsverlies, inactiviteit en vergrote kans op ontstekingen. Wil men deze problemen voorkomen en geen neusmaagvoedingssonde aanbrengen, dan dient men alle patiënten in aanmerking te laten komen voor voedingsadviezen, bij voorkeur van een diëtist. In verband met de grote cariësactiviteit in een

Samenstelling van de neutrale natriumfluoride-gel die preventief kan worden toegepast bij patiënten die bestraling in het hoofd-halsgebied (zullen) ondergaan

natriumfluoride	1 g
natriumfosfaat (Na ₂ HPO ₄ · 12H ₂ O)	380 mg
kaliumdiwaterstoffosfaat	180 mg
hypromellose	2 g
viscositeit: (3000-5600 mPa)	
methylhydroxybenzoaat	100 mg
gedemineraliseerd water	tot 100 ml

droge mond moet worden gewaarschuwd voor voedingsmiddelen met een grote suikerconcentratie. Zuur en gekruid voedsel moeten worden vermeden om irritatie van de mucosae te voorkomen. Aangeraden wordt om veel te drinken en voedsel goed te bevochtigen teneinde het slikken te vergemakkelijken. Het is bij slik- en eetlustproblemen verstandig om meerdere kleine porties verdeeld over de dag te nuttigen. Alcoholgebruik en roken dienen te worden vermeden.

ZORG TIJDENS DE BESTRALING

Behalve een wekelijkse controle van de radiotherapeut dient de patiënt ook een wekelijkse controle van een lid van het tandheelkundig team te krijgen. Zo wordt de mogelijkheid geschapen de preventieve maatregelen te evalueren en zonodig bij te stellen.

Mondhygiëne. Wanneer tanden poetsen door mucositis te pijnlijk is geworden, kunnen één of meer van de volgende maatregelen worden genomen: professioneel sprayen van de mondholte door een mondhygiënist, 3-4 maal daags spoelen van de mondholte met een 0,2% waterige chloorhexidine-oplossing om tandplaquevorming te remmen, en spoelen met een lokaal anestheticum (bijvoorbeeld viskeus lidocaïne), vóór het tanden poetsen.

Fluoridegebruik. De neutrale 1% natriumfluoride-gel moet om de dag met de eigen kappen worden aangebracht.

Mucositispreventie en behandeling. Het 8-10 maal daags spoelen met een oplossing van zout en water, gecombineerd met het gebruik van PTA-zuigtabletten en het uitlaten van de gebitsprothese vormt de basale preventie. Wanneer ten gevolge van de droogheid de zuigtabletten onvoldoende oplossen, wordt geadviseerd de mond te bevochtigen en de overblijfselen van de zuigtablet na 30 min te verwijderen. Bij patiënten die PTA-zuigtabletten gebruiken, dient de mondflora wekelijks te worden gekweekt.

In geval van ernstige mucositis of wanneer de patiënt zelf niet goed kan spoelen, dient de mondholte dagelijks te worden gesprayd met een fysiologische zoutoplossing. Pijn door mucositis kan worden verzacht door te spoelen met een sucralfaatoplossing (1 g/15 ml).

Drogemondklachten. Spoelen met zout-soda-oplossingen is van belang voor mechanische reiniging en bevochtiging van de mondholte. Bij droogheidsklachten moet de spoelfrequentie worden verhoogd en kan zonodig kunstspeeksel worden gebruikt.

Trismus-preventie. Het effect van de dagelijkse mondopeningsoefeningen moet worden gecontroleerd. Zodra de maximale mondopening terugloopt (< 30 mm), moeten de oefeningen worden geïntensiveerd en dient een fysiotherapeut in consult te worden geroepen.

Voedingsadviezen. Bij een gewichtsverlies > 1 kg/week dienen calorierijke voedingssupplementen te worden voorgeschreven. Een neusmaagvoedingssonde is geïndiceerd wanneer omstreeks de 3e-4e bestralingsweek het lichaamsgewicht met > 10% is afgenomen. Door goede begeleiding kan dit gewoonlijk worden voorkomen.

ZORG NA DE BESTRALING

Het voorkómen van bestralingscariës, parodontitis en extracties en daarmee osteoradionecrose is met de behandeling van monddroogheid het belangrijkste doel van de nabestralingszorg. De patiënten dienen frequent tandheelkundig te worden gecontroleerd omdat veel maatregelen levenslang moeten worden voortgezet en het risico van therapieontrouw toeneemt met het verstrijken van de tijd na radiotherapie. De tandheelkundige follow-up wordt bij voorkeur gecombineerd met de oncologische controles.

Mucosa. Zolang mucositis aanwezig blijft, moet men doorgaan met frequent spoelen en het innemen van PTA-zuigtabletten. Indien na verloop van tijd opnieuw mucositis optreedt, dienen deze maatregelen opnieuw te worden ingesteld.

Gebitsprothese. De bestraalde mucosa is zeer kwetsbaar. Beschadiging van de mucosa kan weke-dellenecrose en uiteindelijk osteoradionecrose teweegbrengen. Een gebitsprothese kan een dergelijk trauma veroorzaken. Aangeraden wordt om de gebitsprothese gedurende de eerste 3 maanden na de bestraling niet te dragen. Indien vóór de bestraling extracties werden verricht, dient deze periode te worden verlengd tot 6 maanden.

Na het plaatsen van een (nieuwe) prothese moet deze 's nachts worden uitgedaan; jaarlijks dient de patiënt te worden gecontroleerd. Zodra een ulcus ontstaat, moet de patiënt zijn prothese niet meer dragen en zijn tandarts consulteren.

Droge mond. De mate van hyposialie en het herstel van de speekselklierfunctie zijn vooral afhankelijk van de bestralingsdosis en de hoeveelheid speekselklierweefsel die werd bestraald. Wanneer de grote speekselklieren in het veld hebben gelegen en een bestralingsdosis > 40 Gy hebben ontvangen, is de hyposialie meestal irreversibel.

Bestrijding van monddroogheidsklachten houdt in stimulatie van de restfunctie van de speekselklieren en symptomatische behandeling. Mechanische en gustatoire stimulatie van de restfunctie van de speekselklieren door bijvoorbeeld suikervrije kauwgom en zure snoepjes is veelal ontoereikend bij bestralingspatiënten. Patiënten dienen de mondholte veelvuldig te bevochtigen met bijvoorbeeld water, thee, zout-soda-oplossingen, kamilleëxtracten en huismiddeltjes zoals bosbessesap en oud-bruin bier. Wanneer dit onvoldoende effect sorteert, dienen aanvullende maatregelen te worden genomen. Veelal is de toepassing van kunstspeeksel geïndiceerd. Men moet bij controles expliciet naar monddroogheidsklachten vragen.

Gebitselementen. De mondhygiëne van de patiënten moet levenslang op een hoog peil blijven. Geregelde controle is dus van groot belang.

Fluoridegebruik. Fluoridegebruik moet worden voortgezet zolang de hyposialie bestaat, dus vaak levenslang. Over het afbouwen van het fluoridegebruik zijn geen onderzoeksgegevens bekend. Verminderen van de applicatie-frequentie is alleen verantwoord in geval van een objectief herstel van de speekselproductie in combinatie met een goede mondhygiëne. Dergelijke patiënten dienen frequent te worden gecontroleerd, opdat bij het

ontstaan van laesies tijdig kan worden ingegrepen. De minimale applicatie-frequentie is 2/jaar.

Fysisch en röntgenologisch onderzoek. Het gebit moet geregeld worden gecontroleerd. Zorgvuldig onderzoek van het parodontium is daarbij van groot belang. Röntgenfoto's zijn geïndiceerd voor gebitselementen waarbij endodontische behandelingen of apexresecties zijn uitgevoerd en voor routinematige cariësdagnostiek.

Restauratieve en profylactische zorg. Zodra een carieuze laesie is ontstaan, moet onverwijld restauratie plaatsvinden. Dit vanwege de snelle progressie van bestralingscariës-laesies. Niet-vitale gebitselementen in bestraalde kaakdelen dienen endodontisch te worden behandeld. Apexresecties moeten in eerste instantie worden vermeden vanwege de traumatische beschadiging van het kaakbot. Tandsteenverwijdering en curettage van eventuele tandvlespockets is zeer belangrijk voor het behoud van een gezond parodontium. Chronische parodontitis is een belangrijke oorzaak van osteoradionecrose.

Extracties na radiotherapie. Het verwijderen van gebitselementen uit bestraalde kaakdelen is een tweede belangrijke risicofactor voor het ontstaan van osteoradionecrose. De belangrijkste oorzaken voor het moeten extraheren van gebitselementen na bestraling zijn slechte screening vóór de bestraling en slechte therapietrouw van de patiënt. Indien extraheren na bestraling niet is te vermijden, dienen extracties te worden uitgevoerd onder een adequaat preventieregime. Een dergelijk regime bestaat uit een atraumatische chirurgische techniek, het afronden van de alveolairrand en het primair sluiten van de wond. Preoperatief wordt gestart met de toediening van grote doses breedspectrumantibiotica (bijvoorbeeld cefradine 1 g 4 dd). De antibioticumtoediening dient 2 weken te worden gecontinueerd. Ondersteuning met hyperbare zuurstofbehandeling is geïndiceerd in situaties met een groot risico van osteoradionecrose, bijvoorbeeld bij multipale extracties in de zijdelingse delen van de onderkaak (bij een cumulatieve bestralingsdosis \geq 65 Gy) en zeker wanneer de bloedvoorziening tevens door voorafgaande chirurgie is gecompromitteerd. De wondgenezing dient in alle gevallen te worden gecontroleerd.

Trismus-preventie. Trismus ontwikkelt zich gewoonlijk gedurende de eerste 3-6 maanden na bestraling. De mondopeningsoefeningen en eventuele fysiotherapie moeten gedurende deze periode worden gecontinueerd.

Voedingsadviezen. Nadat mucositis is genezen, kunnen patiënten in principe overgaan op een normale voeding. Vanwege de hyposialie en het hiermee samenhangende smaakverlies zijn vaak individuele aanpassingen van bijvoorbeeld smaak noodzakelijk of moeten consistentie en frequentie van het voedselgebruik worden aangepast.

BESCHOUWING

Dit protocol ter preventie en behandeling van de neveneffecten van hoofd-halsbestraling is grotendeels gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek en is in het bijzonder toepasbaar in centra die de beschikking hebben over een tandheelkundig team, idealiter bestaande uit een kaakchirurg, een mondhygiënist en een centrumtand-

arts. Dit team dient zo spoedig mogelijk te worden ingeschakeld na het stellen van de diagnose die de indicatie tot bestraling vormt, zodat de preventieve maatregelen integraal in de totale behandeling kunnen worden opgenomen. De rol van de huistandarts van de patiënt is naar onze mening beperkt tot de fase na de bestraling en dan alleen in ongecompliceerde gevallen.

Wij danken dr. J. L. N. Roodenburg, kaakchirurg, afdeling Mondziekten, Kaakchirurgie en Bijzondere Tandheelkunde en prof. dr. E. J. 's-Gravenmade, chemicus, afdeling Neurologie van het Academisch Ziekenhuis Groningen, voor hun medewerking bij de totstandkoming van het multidisciplinaire protocol.

ABSTRACT

Prevention and treatment of side effects of head and neck radiotherapy. II. Protocol.

Objective. Mucositis, hyposalivation, taste loss, radiation caries, trismus and osteoradionecrosis are well known oral sequelae resulting from head and neck radiotherapy. A protocol for the prevention and treatment of these oral sequelae is presented.

Design. Descriptive.

Setting. University Hospital, Groningen.

Method. This protocol is based on scientific research and distinguishes between care before, during and after radiotherapy.

Results. Guidelines are provided for each phase of irradiation in the treatment and prevention of the side effects of head and neck radiotherapy. The success of the protocol is directly related to the level of patient compliance. Without the patient's cooperation, the best efforts of the dental team may still result in severe mucositis, radiation caries, periodontal disease, osteo-radionecrosis or soft-tissue necrosis.

Conclusion. The protocol is particularly applicable in centres operating with a dental team, ideally consisting of an oral and maxillofacial surgeon, a hospital dentist, and an oral hygienist, to cover the wide range of preventive and treatment measures. This team should always be involved at the time of initial cancer diagnosis, so that a preventive regimen forms an integral part of the cancer treatment regimen.

LITERATUUR

- 1 Jansma J, Vissink A, Bouma J, Vermey A, Panders AK, 's-Gravenmade EJ. Preventie en behandeling van de neveneffecten van hoofd-halsbestraling. I. Een inventarisatie van de Nederlandse situatie. Ned Tijdschr Geneesk 1993; 137: 2255-9.
- 2 Vissink A. Xerostomia. Development, properties and application of a mucin-containing saliva substitute. Groningen: Rijksuniversiteit, 1985. Proefschrift.
- 3 Spijkervet FKL. Irradiation mucositis and oral flora. Reduction of mucositis by selective elimination of oral flora. Groningen: Rijksuniversiteit, 1989. Proefschrift.
- 4 Jansma J. Oral sequelae resulting from head and neck radiotherapy. Course, prevention and management of radiation caries and other oral complications. Groningen: Rijksuniversiteit, 1991. Proefschrift.
- 5 Jansma J, Vissink A, Spijkervet FKL, et al. Protocol for the prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy. Cancer 1992; 70: 2171-80.
- 6 Spijkervet FKL, Saene HKF van, Panders AK, Vermey A. Colonisation index of the oral cavity: a novel technique for monitoring colonisation defence. Microb Ecol Health Dis 1989; 2: 145-51.

Aanvaard op 12 juli 1993