

# 1 Xerostomie en hyposialie gerelateerd 2 aan medicatie en polyfarmacie

## 3 Module 2. (Preventieve) maatregelen

4 Uitgangsvraag 2. Welke (preventieve) maatregelen worden aanbevolen voor pati-  
5 enten die medicatie gebruiken die geassocieerd is met xerostomie en/of hypo-  
6 sialie?

7 2a. Periodiek mondonderzoek

8 Uitwerking in PICO:

- 9 P: Patiënten in de mondzorgpraktijk, van wie bekend is dat zij medicatie gebruiken die (moge-  
10 lijk) geassocieerd is met xerostomie en/of hyposialie (zie module 1)
- 11 I: Verkleind interval tussen twee periodieke mondonderzoeken
- 12 C: Gebruikelijk interval tussen twee periodieke mondonderzoeken
- 13 O: Beperken of voorkómen/preventie van klachten/symptomen/bevindingen rond medicatiege-  
14 associeerde xerostomie en/of hyposialie

### 15 Aanbeveling

16 Bij patiënten die tekenen vertonen van hyposialiegeassocieerde aantasting van gebitselementen  
17 wordt aanbevolen het vigerende interval tussen twee periodieke mondonderzoeken te verkleinen.

18 Bij patiënten met xerostomie wordt aanbevolen de speekselsecretiesnelheid in rust en na stimula-  
19 tie te bepalen.

### 20 Overwegingen

21 Het is bekend uit de literatuur dat medicatiegeassocieerde hyposialie kan resulteren in een gro-  
22 tere kans op cariëuze aantasting van gebitselementen (1). Vaak verloopt het cariësproces bij me-  
23 dicatiegeassocieerde hyposialie minder snel en zijn de tekenen minder uitgesproken dan bij pati-  
24 enten met hyposialie ten gevolge van radiotherapie in het hoofd-halsgebied of het syndroom van  
25 Sjögren. Als echter de afname van de speekselsecretiesnelheid groot is en bovendien de speeksel-  
26 secretiesnelheid na stimulatie weinig toeneemt, kan ook bij medicatiegeassocieerde hyposialie  
27 het cariësproces zeer snel voortschrijden.

28 Bij patiënten die radiotherapie hebben ondergaan in het hoofd-halsgebied of die chemoradiatie  
29 hebben ondergaan vanwege kanker in het hoofd-halsgebied of die chemotherapie hebben onder-  
30 gaan vanwege kankereiders in het lichaam, treedt vaak xerostomie en hyposialie op, onder an-  
31 dere door radiotherapiegeïnduceerde schade aan de speekselklieren. Bij deze patiënten wordt  
32 vaak demineralisatie van de harde gebitsweefsels gezien die cariës tot gevolg heeft. Het cariës-  
33 proces is vaak ernstig en snel progressief en kan leiden tot verlies van gebitselementen (2, 3).  
34 Ook kan erosieve slijtage van de gebitselementen ontstaan (4). Vroegtijdig ingrijpen met preven-  
35 tieve maatregelen kan de schade door cariës en erosie beperken.  
36 Ook van patiënten met het syndroom van Sjögren is bekend dat de speekselsecretiesnelheid is af-  
37 genomen. Dit gaat gepaard met een grotere incidentie van cariës en een vergroot risico op het  
38 verlies van gebitselementen (5, 6).

39 Hoewel er verschillende oorzaken zijn voor het ontstaan van xerostomie/hyposialie - zoals radio-  
40 therapie in het hoofd-halsgebied, syndroom van Sjögren en medicatiegebruik - verschillen volgens  
41 de ROC de gevolgen daarvan niet of nauwelijks van elkaar. Daarom zijn de aanbevelingen om met  
42 het probleem van xerostomie/hyposialie om te gaan voor de drie groepen van oorzaken

43 eensluitend. Deze aanbevelingen zijn gerelateerd aan de mate van reductie van de speekselse-  
44 cretiesnelheid in rust en na stimulatie.

45 Zodra een mondzorgverlener bij patiënten met xerostomie/hyposialie tekenen ziet van erosie-  
46 en/of cariës op gebitsvlakken die gewoonlijk niet snel worden aangetast (cervicale regio, gladde  
47 vlakken) moet door de tandarts het interval tussen periodieke mondonderzoeken worden verkort  
48 en een effectief fluoridebeleid worden ingesteld (zie ook 2d). In geval van hyposialie in combina-  
49 tie met een ontoereikende mondverzorging kan immers zowel cariës als erosie zeer snel voort-  
50 schrijden. Daardoor zou bij handhaving van het gebruikelijk interval tussen periodieke mondon-  
51 derzoeken al ernstige en moeilijk of niet te herstellen schade aan gebitselementen kunnen optre-  
52 den.

53 Bij een patiënt die ten gevolge van medicatiegebruik xerostomie ervaart, is gewoonlijk de speek-  
54 selsecretiesnelheid in rust verminderd. Na stimulatie kan vaak nog een (sub)normale speekselse-  
55 cretiesnelheid worden bewerkstelligd. Bij xerostomie ten gevolge van andere oorzaken is vaak de  
56 speekselsecretiesnelheid zowel in rust als na stimulatie (sterk) verminderd. Bepaling van de  
57 speekselsecretiesnelheden in rust en na stimulatie en vergelijking hiervan met de referentiewaar-  
58 den van deze speekselsecretiesnelheden kan een bijdrage leveren aan de diagnostiek. Voor prak-  
59 tische adviezen over meting van de speekselsecretiesnelheid wordt verwezen naar het Advies  
60 Droge Mond van het Ivoren Kruis (7).

#### 61 *Onderbouwing*

##### 62 *Literatuursearch en -selectie*

63 Voor deze uitgangsvraag is op 20 april 2020 in Medline gezocht naar bewijs uit de literatuur (zie  
64 [bijlage 1](#) voor de zoekverantwoording). Daarbij is gezocht naar medicatiegeassocieerde xerosto-  
65 mie en/of hyposialie in combinatie met controles. Er is hierbij een combinatie van vrijetekstzoek-  
66 termen en *MeSH-headings* gebruikt zonder restrictie op publicatiedatum, maar met filtering op  
67 artikelen in de Engelse taal.

68 De literatuursearch leverde 204 artikelen op. Vervolgens is beoordeeld of ze voldeden aan de  
69 PICO en de overige vooraf gestelde criteria (systematisch opgezet onderzoek, ten minste 20 per-  
70 sonen per onderzoeksgroep, te extraheren vergelijkende data).

71 Toepassing van de selectiecriteria op de artikelen verkregen uit de zoekactie, leidde tot voorlo-  
72 pige inclusie van zeven artikelen. Hiervan was van één artikel de volledige tekst niet beschikbaar  
73 én kon op basis van de *abstract* ook geen data-extractie worden verricht (8). De beschikbare arti-  
74 kelen werden beoordeeld aan de hand van de eerdergenoemde selectiecriteria (9-14). Alle artike-  
75 len moesten op basis van de selectiecriteria worden geëxcludeerd. Een verantwoording van de li-  
76 teratuurselectie is weergegeven in [bijlage 2](#). Studies die op basis van de analyse van de volledige  
77 tekst zijn geëxcludeerd zijn opgenomen in [bijlage 3](#).

##### 78 *Literatuurbepoordeling*

79 Er is geen op wetenschappelijk onderzoek gefundeerd bewijs om de vraag te beantwoorden welke  
80 preventieve maatregelen kunnen worden aanbevolen voor patiënten die medicatie gebruiken die  
81 geassocieerd is met xerostomie en/of hyposialie.

#### 82 *Conclusie*

GEEN  
GRADERING

Er is geen op wetenschappelijk onderzoek gefundeerd bewijs voor de veronder-  
stelling dat verkorting van het interval tussen periodieke mondonderzoeken ef-  
fectief is bij patiënten die medicatie gebruiken die geassocieerd is met xerosto-  
mie/hyposialie, in die zin dat het de klachten en symptomen van xerostomie/hy-  
posialie beperkt of voorkómt.

83

## 84 2b & 2c. Speekselsubstituten en speekselstimulantia

85 Uitwerking in PICO's:

86 2b:

87 P: Patiënten met medicatiegeassocieerde xerostomie en/of hyposialie

88 I: Gebruik van speekselsubstituten

89 C: Geen gebruik van speekselsubstituten

90 O: Xerostomie en/of hyposialie

91

92 2c:

93 P: Patiënten met medicatiegeassocieerde xerostomie en/of hyposialie

94 I: Gebruik van speekselstimulantia

95 C: Geen gebruik van speekselstimulantia

96 O: Xerostomie en/of hyposialie

### 97 Aanbeveling

98 Uit de literatuur komt naar voren dat het zinvol is om het gebruik van een speekselstimulantium  
99 of een speekselsubstituut aan te raden aan een patiënt met xerostomie en/of hyposialie. Welk  
100 speekselstimulantium of welk speekselsubstituut als effectief wordt ervaren, is sterk afhankelijk  
101 van de voorkeur van de patiënt en de secretoire restfunctie van de speekselklieren. Als voor een  
102 patiënt een bepaald product niet effectief is, houdt dit niet automatisch in dat een ander, ook  
103 soortgelijk, product ook niet effectief is voor die patiënt. Het is van belang met de patiënt de ef-  
104 fectiviteit van het product te evalueren en desgewenst over te stappen op een ander product.

### 105 Overwegingen

106 Bij patiënten die medicatiegeassocieerde xerostomie en/of hyposialie hebben, kan het gebruik  
107 van een speekselsubstituut of een speekselstimulantium zinvol zijn. Uit de literatuur is in diverse  
108 onderzoeken naar voren gekomen dat dit soort producten effectief zijn. Voor het uitspreken van  
109 een voorkeur voor een bepaald product lenen gegevens uit de literatuur zich echter niet. Van-  
110 wege de grote diversiteit in opzet van de diverse onderzoeken, in uitkomstmaten en vooral ook in  
111 geïncludeerde patiënten kan de ROC geen voorkeur voor een bepaald product uitspreken.

112 Bovendien moet bij de keuze van een product rekening worden gehouden met het gegeven dat  
113 het ene product overdag en het andere juist 's nachts meer effectief kan zijn. Bij de meeste  
114 mensen die medicatiegeassocieerde xerostomie en/of hyposialie hebben, hebben de speekselklie-  
115 ren nog een redelijke tot normale restfunctie zodra ze worden gestimuleerd. In die gevallen kun-  
116 nen speekselstimulantia, vooral overdag, effectief zijn. Anderzijds is bij sommige van deze men-  
117 sen de functie van de speekselklieren juist in rust en tijdens de slaap sterk afgenomen, nagenoeg  
118 altijd zelfs tot vrijwel nihil. In die gevallen is een meer viskeus product aan te bevelen, bijvoor-  
119 beeld een gel of een tablet die langzaam oplost. Bij de keuze voor een product spelen de voor-  
120 keur van de patiënt en de door de patiënt ervaren effectiviteit een rol van doorslaggevende bete-  
121 kenis. Het is dan ook van belang dit samen met de patiënt goed te evalueren en over te stappen  
122 naar een ander product als de patiënt de effectiviteit als onvoldoende ervaart.

123 Als alternatief voor het gebruik van een speekselsubstituut of een speekselstimulantium kan wor-  
124 den gedacht aan farmacologische stimulatie van de speekselsecretie. Dit betekent echter dat de  
125 bijwerking van een of meer medicamenten wordt bestreden met een ander medicament dat ook  
126 weer bijwerkingen kan hebben. Beoordelen of de oorzakelijke medicatie kan worden aangepast,  
127 is daarom in dit kader doelmatiger.

128 Bij patiënten die radiotherapie hebben ondergaan in het hoofd-halsgebied of die chemoradiatie  
129 hebben ondergaan vanwege kanker in het hoofd-halsgebied of die chemotherapie hebben onder-  
130 gaan vanwege kanker elders in het lichaam, treedt vaak xerostomie en hyposialie op, onder  
131 andere door radiotherapiegeïnduceerde schade aan de speekselklieren. Bij deze patiënten wordt  
132 vaak demineralisatie van de harde gebitsweefsels gezien die cariës tot gevolg heeft. Het

133 cariësproces is vaak ernstig en snel progressief en kan leiden tot verlies van gebitselementen (2,  
134 3). Ook kan erosieve slijtage van de gebitselementen ontstaan (4). Vroegtijdig ingrijpen met pre-  
135 ventieve maatregelen kan de schade door cariës en erosie beperken.  
136 Ook van patiënten met het syndroom van Sjögren is bekend dat de speekselsecretiesnelheid is af-  
137 genomen. Dit gaat gepaard met een grotere incidentie van cariës en een vergroot risico op het  
138 verlies van gebitselementen (5, 6).

139 Hoewel er verschillende oorzaken zijn voor het ontstaan van xerostomie/hyposialie - zoals radio-  
140 therapie in het hoofd-halsgebied, syndroom van Sjögren en medicatiegebruik - verschillen volgens  
141 de ROC de gevolgen daarvan niet of nauwelijks van elkaar. Daarom zijn de aanbevelingen om net  
142 het probleem van xerostomie/hyposialie om te gaan voor de drie groepen van oorzaken eenslui-  
143 dend.

144 In een internationale richtlijn voor de behandeling van het syndroom van Sjögren wordt op fysio-  
145 logische gronden het gebruik van speekselstimulantia aanbevolen. Het gaat hierbij indirect om  
146 stimulatie van de smaak en stimulatie van de kauwfunctie met suikervrije of xylitol- of mannitol-  
147 bevattende snoepjes of kauwgom en direct om stimulatie van de speekselsecretie met de medica-  
148 menten pilocarpine en cevimeline (5). Van deze twee medicamenten is pilocarpine wel en ce-  
149 vimeline niet in Nederland geregistreerd. Voor patiënten die radiotherapie in het hoofd-halsge-  
150 gebied hebben ondergaan, worden ook andere maatregelen aanbevolen, bijvoorbeeld het gebruik  
151 van speekselsubstituten (3).

## 152 *Onderbouwing*

### 153 *Literatuursearch en -selectie*

154 Voor deze uitgangsvragen is op 20 april 2020 in Medline gezocht naar bewijs uit de literatuur (zie  
155 [bijlage 1](#) voor de zoekverantwoording). Daarbij is gezocht naar medicatiegeassocieerde xerosto-  
156 mie en/of hyposialie in combinatie met speekselsubstituten respectievelijk speekselstimulantia.  
157 Er is hierbij een combinatie van vrijetekstzoektermen en *MeSH-headings* gebruikt zonder restric-  
158 tie op publicatiedatum, maar met filtering op artikelen in de Engelse taal. Hierbij zijn eveneens  
159 filters voor systematische *reviews* en *randomised controlled trials* gebruikt.

160 De literatuursearch leverde voor vraag 2b (speekselsubstituten) 353 artikelen op, die vervolgens  
161 zijn geselecteerd op grond van het al dan niet voldoen aan de PICO en de overige vooraf gestelde  
162 criteria (patiënten met medicatiegeassocieerde hyposialie, exclusie van studies die uitsluitend  
163 gaan over patiënten met het syndroom van Sjögren en/of patiënten die radiotherapie hebben on-  
164 dergaan in het hoofd-halsgebied, ten minste 20 patiënten per onderzoeksgroep). Toepassen van  
165 de selectiecriteria op de uit de zoekactie verkregen *abstracts* leidde tot voorlopige inclusie van  
166 52 artikelen.

167 De literatuursearch leverde voor vraag 2c (speekselstimulantia) 288 artikelen, die vervolgens zijn  
168 geselecteerd volgens dezelfde criteria als bij speekselsubstituten. Dit leidde tot voorlopige inclu-  
169 sie van 32 artikelen.

170 Er was forse overlap in de geselecteerde artikelen voor de uitgangsvragen 2b en 2c. Vandaar dat  
171 de literatuur betreffende deze vragen in gezamenlijkheid worden uitgewerkt. Na ontdebelling  
172 van de geselecteerde artikelen betreffende vraag 2b en 2c resteerden 69 artikelen. Hiervan wa-  
173 ren 15 artikelen niet beschikbaar in de volledige tekst én kon op basis van de *abstract* ook geen  
174 adequate data-extractie worden verricht (15-29). De overige artikelen waren wel in volledige  
175 tekst beschikbaar (30-83). Enkele hiervan bleken systematische *reviews* die in eerste instantie na-  
176 der zijn geanalyseerd (30-32, 37, 45, 46, 49, 54, 68, 69, 72, 73, 81, 82). Twee hiervan bleken ge-  
177 schikt voor beantwoording van de uitgangsvraag (45, 46). Een belangrijke reden waarom veel arti-  
178 kelen afvielen, was dat het onderzoek zeer lage kwaliteit had (bijvoorbeeld omdat geen systema-  
179 tische literatuursearch was verricht). Vervolgens zijn de overige artikelen in volledige tekst ge-  
180 analyseerd (33-36, 38-44, 47, 48, 50-53, 55-67, 70, 71, 74-80, 83). Hiervan bleken dertien

181 artikelen geschikt voor beantwoording van de uitgangsvraag (34, 35, 41, 50-52, 55, 59, 61, 62, 65,  
182 66, 71, 77).

183 Een verantwoording van de literatuurselectie is weergegeven in [bijlage 2](#). Studies die op basis van  
184 de analyse van de volledige tekst zijn geëxcludeerd zijn opgenomen in [bijlage 3](#). Een tabel met  
185 studiekarakteristieken van de geïnccludeerde studies is opgenomen in [bijlage 4](#).

## 186 Literatuurbeoordeling

### 187 Beschrijving van de studies

188 De *body of evidence* voor deze uitgangsvragen bestond uit twee systematische *reviews* met aan-  
189 vullend veertien *randomised controlled trials*. Alle studies zijn samengevat in [bijlage 4](#). Alle stu-  
190 dies betroffen een vergelijkend onderzoek tussen twee of meer interventies (of een vergelijking  
191 met een placebo) bij mensen met xerostomie en/of hyposalie. In de studies was het waarschijn-  
192 lijk dat ten minste een groot deel van de populatie medicatiegeassocieerde xerostomie had. Met  
193 betrekking tot de uitkomstmaten is vooral gekeken naar xerostomie en in mindere mate naar hy-  
194 posalie.

### 195 Kwaliteit van het bewijs

196 Per onderzoek is in [bijlage 4](#) de *risk of bias* aangegeven. In deze *evidence review* is ervoor geko-  
197 zen om een algemene uitspraak te doen over de kwaliteit van het bewijs en niet voor een kwali-  
198 teitsbeoordeling per interventie. De kwaliteit van bewijs wordt als laag gewaardeerd. Belangrijke  
199 redenen voor het verlagen van de kwaliteit van bewijs zijn de *risk of bias* van de geïnccludeerde  
200 studies (vooral ten aanzien van blinding en sponsoring), onzekere onderzoeksresultaten door  
201 grote betrouwbaarheidsintervallen rondom de schatting van het resultaat samenhangend met in-  
202 clusie van een beperkt aantal patiënten en soms indirectheid door studiepopulaties die moeilijk  
203 vergelijkbaar zijn met de Nederlandse populatie.

### 204 Resultaat

205 Furness et al. rapporteerden in een systematische *review* dat bij patiënten met medicatiegeasso-  
206 cieerde xerostomie een mondspray met een zuurstofrijke glycerol-tri-ester effectiever was dan  
207 een in de Verenigde Staten veelgebruikte mondspray (Saliveze®). Dit verschil was statistisch signi-  
208 ficant, maar absolute verschillen konden niet bepaald worden, zodat niet duidelijk is of het een  
209 klinisch relevant verschil betreft. Gebruik van specifiek op xerostomie gerichte tandpasta, mond-  
210 spoelmiddel en gel was bovendien effectiever dan *usual care* wanneer gekeken werd naar de on-  
211 gestimuleerde speekselsecretiesnelheid (MD 0,09; 95%BI: 0,01 tot 0,17); dit verschil lijkt echter  
212 niet klinisch relevant (46).

213 In een aantal RCTs werden twee of meer interventies met elkaar vergeleken. Daarbij bleek vaak  
214 dat er wel verbetering in xerostomie en/of hyposalie gevonden werd ten opzichte van de start  
215 van de studie, maar dat er geen verschil werd aangetoond tussen de verschillende interventies.  
216 Dit geldt o.a. voor vergelijking van:

- 217 • Twee typen gel (Dr. Wolff® versus Biotene®) (34);
- 218 • Twee typen mondspoelmiddel (GUM hydral® versus Biotene®) (35);
- 219 • Een mondbeschermer met een reservoir dat betaïne, ook wel trimethylglycine genoemd, be-  
220 vat versus een mondspoelmiddel met betaïne (59);
- 221 • Twee typen speekselsubstituut (lijnzaad en kamille bevattend versus carboxymethylcellu-  
222 lose bevattend) (61);
- 223 • Twee typen mondspoelmiddel (xylitol, natriumfluoride, cetylpyridinechloride, natrium-  
224 chloride en mint bevattend versus dezelfde bestanddelen met toevoeging van aloë vera,  
225 glycerine en citroenzuur;
- 226 • Olijfolie met lycopene (carotenoïd) versus water (65).

227 Gómez-Moreno et al. vergeleken in drie RCTs onder patiënten met medicatiegeassocieerde xero-  
228 stomie (in twee studies in deelgroepen met antihypertensiva en antidepressiva) het effect van  
229 een appelzuur bevattend mondspoelmiddel met placebo. Zij vonden hierbij een statistisch signifi-  
230 cant gunstig effect van appelzuur op xerostomie, gestimuleerde speekselsecretiesnelheid en on-  
231 gestimuleerde speekselsecretiesnelheid (50-52). Niklander et al. vonden echter in een vergelijk-  
232 bare studie naar xerostomie geen statistisch significant verschil tussen appelzuur en placebo,  
233 maar wel verbetering ten opzichte van de start van de studie (66). Voor kwantitatieve resultaten  
234 zie [bijlage 4](#)). Een mondspoelmiddel met glycerine, xylitol, sorbitol, propyleenglycol, poloxa-  
235 meer, natriumsorbaat, natrosol, natriumfosfaat, cetylpyridinechloride en disodiumfosfaat bleek  
236 effectiever tegen xerostomie dan water in een gesponsorde studie van beperkte kwaliteit. Uit-  
237 komstmaat was de 'Product Performance and Attributes Questionnaire'. Onduidelijk is echter of  
238 de xerostomie medicatiegeassocieerd was (55).

239 Salom et al. vergeleken de mondspoelmiddelen Novasial<sup>®</sup>, Aequasyl<sup>®</sup> en Biotene<sup>®</sup> in een gespon-  
240 sorde studie van beperkte kwaliteit. In alle groepen werd verbetering van xerostomie gezien ten  
241 opzichte van de start van de studie, waarbij Novasial<sup>®</sup> statistisch significant effectiever was dan  
242 Aequasial<sup>®</sup> (71).

243 Singh et al. vonden geen effect op hyposialie van zowel tinfluoride bevattende tandpasta in com-  
244 binatie met hydroxideperoxidegel als van natriumfluorfosfaat bevattende tandpasta (77).

#### 245 **Conclusie**

GRADE  
LAAG

Speekselstimulantia en speekselsubstituten lijken effectief voor de behandeling of de reductie van xerostomie en/of hyposialie, maar op grond van de *evidence* kan geen voorkeur voor één of meer bepaalde producten worden uitgesproken.

*Barbe 2018, 2019; Barbe, 2018; Donath, 2016; Furness 2011, 2013; Gómez-Moreno, 2013<sup>a,b,c</sup>; Jose, 2018; Lopez-Jornet, 2012; Morales-Bozo, 2012, 2017; Morante, 2017; Niklander, 2018; Salom, 2015; Singh, 2018(34, 35, 41, 45, 46, 50-52, 55, 59, 61, 62, 65, 66, 71, 77)*

246

247 2d. Preventieve maatregelen tegen cariës

248 Uitwerking in PICO:

249 P: Patiënten met medicatiegeassocieerde xerostomie en/of hyposialie

250 I: Preventieve maatregelen tegen cariës

251 C: Geen preventieve maatregelen tegen cariës

252 O: Cariës

253 *Aanbeveling*

254 Bij medicatiegeassocieerde hyposialie wordt aanbevolen om naast een goede mondverzorging het  
255 gebruik van een tandpasta met 5.000 ppm fluoride, een fluoridebevattend mondspoelmiddel of  
256 een neutrale fluoride-gel te adviseren. Aan de hand van zowel de resterende speekselsecretie als  
257 het niveau van de mondhygiëne en de voorkeur van de patiënt moet per individu worden bepaald  
258 voor welke van deze drie producten het best kan worden gekozen. Het type toediening van fluo-  
259 ride is afhankelijk van het niveau van de mondhygiëne en van de mate van hyposialie. Aanvullend  
260 kan het gebruik van chloorhexidine (vernis, gel of spoelmiddel) overwogen worden.

261 Aanbevolen wordt bij patiënten met xerostomie de speekselsecretiesnelheid in rust en na stimu-  
262 latie te bepalen om te beoordelen welk fluoridebeleid moet worden ingesteld.

263 *Overwegingen*

264 Het is bekend uit de literatuur dat medicatiegeassocieerde hyposialie een grotere kans op cariës  
265 met zich meebrengt (1). Vaak verloopt het cariësproces minder snel en zijn de tekenen minder  
266 uitgesproken dan bij patiënten met hyposialie ten gevolge van radiotherapie in het hoofd-halsge-  
267 bied of van het syndroom van Sjögren. Als echter de mate van medicatiegeïnduceerde hyposialie  
268 aanzienlijk is en als ook stimulatie van de speekselsecretiesnelheid weinig effect heeft, kan ook  
269 bij medicatiegeassocieerde hyposialie het cariësproces zeer snel voortschrijden.

270 Bij patiënten die radiotherapie hebben ondergaan in het hoofd-halsgebied of die chemoradiatie  
271 hebben ondergaan vanwege kanker in het hoofd-halsgebied, treedt vaak xerostomie en hyposialie  
272 op, onder andere door radiotherapiegeïnduceerde schade aan de speekselklieren. Bij deze patiën-  
273 ten wordt vaak demineralisatie van de harde gebitsweefsels gezien die cariës tot gevolg heeft.  
274 Het cariësproces is vaak ernstig en snel progressief en kan leiden tot verlies van gebitselementen  
275 (2, 3). Vroegtijdig ingrijpen met preventieve maatregelen kan deze schade beperken.

276 Ook van patiënten met het syndroom van Sjögren is bekend dat de speekselsecretiesnelheid is af-  
277 genomen. Dit gaat gepaard met een grotere incidentie van cariës en een vergroot risico op het  
278 verlies van gebitselementen (5, 6).

279 Hoewel er verschillende oorzaken zijn voor het ontstaan van xerostomie/hyposialie - zoals radio-  
280 therapie in het hoofd-halsgebied, syndroom van Sjögren en medicatiegebruik - verschillen volgens  
281 de ROC de gevolgen daarvan niet of nauwelijks van elkaar. Daarom zijn de aanbevelingen om met  
282 het probleem van xerostomie/hyposialie om te gaan voor de drie groepen van oorzaken eenslui-  
283 dend. Deze aanbevelingen zijn gerelateerd aan de mate van reductie van de speekselsecretiesnel-  
284 heid in rust en na stimulatie.

285 Voor mensen met het syndroom van Sjögren wordt in een internationale richtlijn fluoride-applica-  
286 tie aanbevolen. In dezelfde richtlijn staat dat chloorhexidine (vernis, gel of mondspoelmiddel)  
287 overwogen zou moeten worden (5). In een *review* over mondzorg bij patiënten die radiotherapie  
288 in het hoofd-halsgebied hebben ondergaan, wordt vooral aandacht besteed aan goede mondver-  
289 zorging, fluoride-applicatie en het vochtig houden van de mond (3).

290 Het mechanisme achter de relatie tussen hyposialie en het optreden van cariës is drieledig. 1) Als  
291 eerste is bij hyposialie de antibacteriële werking van het speeksel verminderd. Het tweede me-  
292 chanisme is dat bij hyposialie de natuurlijke reiniging door de aanwezigheid van vocht verminderd

293 is waardoor gemakkelijker voedselresten achterblijven. Het derde mechanisme is dat de zuur-  
294 graad van het speeksel hoger is waardoor het risico op het ontstaan van cariës groter is. Dit is de  
295 reden dat ook voorlichting en adviezen over mondverzorging en preventieve interventies zinvol  
296 zijn voor mensen met medicatiegeassocieerde hyposialie.

297 In de KPR “Wortelcariës bij (kwetsbare en zorgafhankelijke) ouderen” van het KIMO wordt aanbe-  
298 volen tandpasta met 5.000 ppm fluoride voor te schrijven met de instructie deze tandpasta bij  
299 het tandenpoetsen één- of tweemaal daags te gebruiken. Indien dit niet afdoende effectief of on-  
300 voldoende haalbaar is, wordt aanbevolen als extra maatregel professioneel een vernis of een  
301 vloeistof met een grote concentratie fluoride (gebruikelijk is 5% NaF (22.600 ppm fluoride)) aan  
302 te brengen op alle geëxposeerde worteloppervlakken. Voor (kwetsbare of zorgafhankelijke) oude-  
303 ren met polyfarmacie en/of hyposialie-inducerende medicatie kan één- of tweemaal daags tan-  
304 denpoetsen met tandpasta met 5.000 ppm fluoride worden overwogen.

305 De ROC is van mening dat patiënten met medicatiegeassocieerde hyposialie, evenals patiënten  
306 met het syndroom van Sjögren en patiënten die radiotherapie of chemoradiatie hebben onder-  
307 gaan vanwege kanker in het hoofd-halsgebied, baat kunnen hebben bij het gebruik van tandpasta  
308 met 5.000 ppm fluoride of van mondspoelmiddelen die fluoride of een neutrale natriumfluoride-  
309 gel bevatten (2, 5).

### 310 *Onderbouwing*

#### 311 *Literatuursearch en -selectie*

312 Voor deze uitgangsvraag is op 20 april 2020 in Medline gezocht naar bewijs uit de literatuur (zie  
313 [bijlage 1](#) voor de zoekverantwoording). Daarbij is gezocht naar medicatiegeassocieerde xerosto-  
314 mie en hyposialie in combinatie met preventieve maatregelen. Er is hierbij een combinatie van  
315 vrijetekstzoektermen en *MeSH-headings* gebruikt zonder restrictie op publicatiedatum, maar met  
316 filtering op artikelen in de Engelse taal. Hierbij zijn eveneens filters voor systematische *reviews*  
317 en *randomised controlled trials* gebruikt.

318 De literatuursearch leverde 250 artikelen op, die vervolgens zijn geselecteerd wanneer ze volde-  
319 den aan de PICO en aan de overige vooraf opgestelde criteria (patiënten met medicatiegeassoci-  
320 eerde hyposialie, geen studies die uitsluitend gaan over patiënten met het syndroom van Sjögren  
321 en/of patiënten die radiotherapie in het hoofd-halsgebied hebben ondergaan, ten minste 20 pati-  
322 enten per onderzoeksgroep).

323 Toepassing van de selectiecriteria op de artikelen die waren verkregen uit de zoekactie leidde tot  
324 voorlopige inclusie van veertien artikelen (10, 84-96). Hiervan waren twee artikelen niet beschik-  
325 baar in de volledige tekst én kon op basis van de *abstract* geen data-extractie worden verricht  
326 (93, 94). De resterende artikelen werden opnieuw geselecteerd aan de hand van de eerderge-  
327 noemde selectiecriteria (10, 84-92, 95, 96). Dit leidde tot exclusie van 11 artikelen. Uiteindelijk  
328 bleek slechts één artikel relevant om de uitgangsvraag te beantwoorden (86).

329 Een verantwoording van de literatuurselectie is weergegeven in [bijlage 2](#). Studies die op basis van  
330 de analyse van de volledige tekst zijn geëxcludeerd, zijn opgenomen in [bijlage 3](#).

#### 331 *Literatuurbeoordeling*

##### 332 *Beschrijving van de studies*

333 De *body of evidence* voor deze uitgangsvragen bestond uit één dubbelblind placebogecontro-  
334 leerde RCT, waarin 240 patiënten met medicatiegeassocieerde hyposialie werden bestudeerd.  
335 Hierin werd professionele applicatie van chloorhexidinevernis vergeleken met placebo en met een  
336 schijnbehandeling met kinine. De behandeling werd eens per week toegepast gedurende vier we-  
337 ken en vervolgens nogmaals na 6 maanden (86). De studie is samengevat in [bijlage 4](#).



338 **Kwaliteit van het bewijs**  
339 In [bijlage 4](#) is de *risk of bias* aangegeven. De kwaliteit van bewijs is als laag gewaardeerd, van-  
340 wege het beschikbaar zijn van slechts één onderzoek met forse kans op vertekening vanwege een  
341 matige onderzoeksopzet. Belangrijke problemen waren de blindering en de forse uitval van pati-  
342 enten gedurende de looptijd van het onderzoek.

343 **Resultaat**  
344 Professionele applicatie van chloorhexidine 10% was geassocieerd met minder toename van cariës  
345 in het algemeen en wortelcariës in het bijzonder, wanneer werd vergeleken met placebo (totaal  
346 cariës 2,56 vs 3,39; wortelcariës 0,77 vs 1,30;  $p < 0,05$  in beide gevallen). Wanneer alleen gekeken  
347 werd naar krooncariës werd geen statistisch significant verschil gevonden. Behandeling met  
348 chloorhexidine 10% gaf echter geen statistisch significant verschil met de schijnbehandeling met  
349 kinine ( $p > 0,05$ ), zowel bij krooncariës als wortelcariës.

350 **Conclusie**

GRADE LAAG	Bij patiënten met medicatiegeassocieerde hyposialie lijkt professionele applicatie van chloorhexidine een enigszins effectieve maatregel ter preventie van cariës, in het bijzonder wortelcariës. <i>Banting, 2000(86)</i>
---------------	---

351

GEEN GRADERING	Er is geen bewijs <u>vanuit de literatuur over medicatiegeassocieerde hyposialie</u> om andere maatregelen dan professionele applicatie van chloorhexidine tegen cariës toe te passen.
-------------------	--

352

## 353 Bijlage 1. Literatuursearch

354 Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to April 17, 2020>

355 Search Strategy:

356 -----  
357 1 "vb kimo polyfarmacie".ti. (0)  
358 2 "Effects of furosemide on the oral cavity".fc\_titl. and "1989".fc\_pubyr. (1)  
359 3 "Associations between labial and whole salivary flow rates".fc\_titl. and "2010".fc\_pubyr. (1)  
360 4 "Associations between oral and ocular dryness, labial and whole salivary flow rates".fc\_titl.  
361 and "2011".fc\_pubyr. (1)  
362 5 "Prevalence of perceived symptoms of dry mouth ".fc\_titl. and "1997".fc\_pubyr. and  
363 "211".fc\_pg. (1)  
364 6 "11".fc\_issue. and "40".fc\_vol. and "EFFECTS".fc\_titl. and "1995".fc\_pubyr. and "983".fc\_pg.  
365 (1)  
366 7 or/2-6 (5)  
367 8 hyposial\*.kf. (7)  
368 9 "Hyposialia".kw. (3)  
369 10 hyposial\*.ti. (31)  
370 11 Salivary Gland Diseases/ (3319)  
371 12 sialopathy'.mp. (4)  
372 13 Xerostomia/ (4772)  
373 14 hyposial\*.tw. (157)  
374 15 hyposial\*.kf. (7)  
375 16 (xerostomia or (dry adj2 mouth) or (reduc\* adj2 saliva\* adj2 flow) or (decrease\* adj2 saliva\*  
376 adj2 flow) or hyposalivat\* or (oral adj2 dryness) or (oral adj2 wetness) or (decreas\* adj2 sa-  
377 liva)).tw. (9737)  
378 17 (xerostomia or (dry adj2 mouth) or (reduc\* adj2 saliva\* adj2 flow) or (decrease\* adj2 saliva\*  
379 adj2 flow) or hyposalivat\* or (oral adj2 dryness) or (oral adj2 wetness) or (decreas\* adj2 sa-  
380 liva)).kf. (708)  
381 18 (mouth adj2 dry\*).tw. (5172)  
382 19 (mouth adj2 dry\*).kf. (145)  
383 20 hyposial\*.kf. (7)  
384 21 hyposial\*.tw. (157)  
385 22 or/13-21 (11954)  
386 23 exp Dental Care/ (32880)  
387 24 Oral Health/ (16253)  
388 25 limit 22 to dentistry journals (3000)  
389 26 23 or 24 or 25 (47688)  
390 27 7 and 26 (4)  
391 28 Saliva/de [Drug Effects] (1018)  
392 29 Salivation/de, re [Drug Effects, Radiation Effects] (1910)  
393 30 exp Salivary Glands/de [Drug Effects] (4021)  
394 31 Secretory Rate/de, re [Drug Effects, Radiation Effects] (5011)  
395 32 aptyalism.tw. (5)  
396 33 limit 7 to "core clinical journals (aim)" (0)  
397 34 limit 22 to "core clinical journals (aim)" (819)  
398 35 26 or 34 (48463)  
399 36 ci.fs. (582657)  
400 37 de.fs. (2960893)  
401 38 36 or 37 (3340675)  
402 39 35 and 38 (1706)  
403 40 7 and 39 (4)  
404 41 7 not 40 (1)  
405 42 "drug related side effects and adverse reactions".sh. (31634)

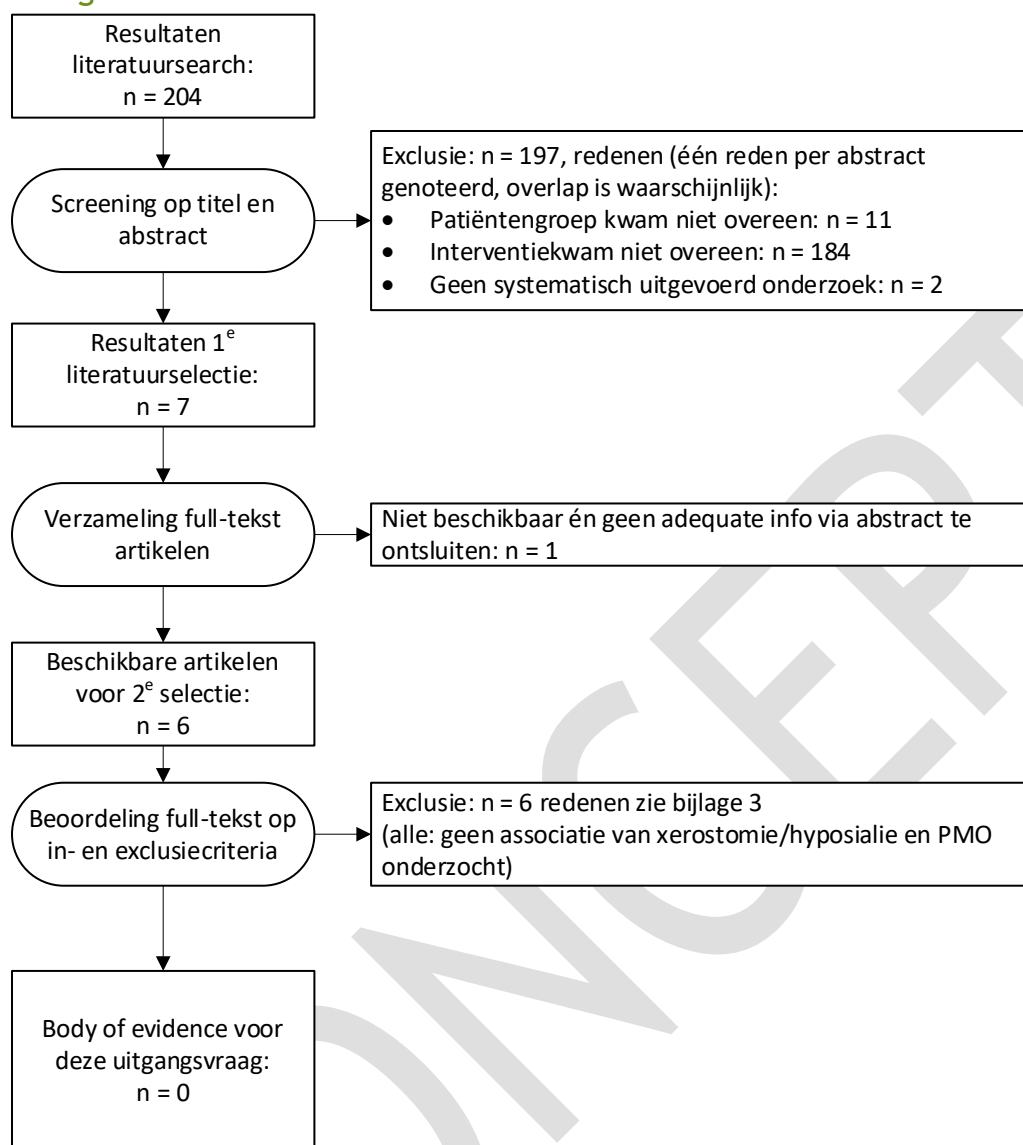
406	43	22 and 42 (202)
407	44	from 43 keep 3 (1)
408	45	(xerostomia or asialia or hyposalivat* or salivation).tw,kf. (7840)
409	46	(dry* adj2 (oral or mouth*)).tw,kf. (5634)
410	47	(salivary gland* adj2 (hypofunction or dysfunction)).tw,kf. (555)
411	48	(saliv* adj2 (secretion or flow)).tw,kf. (6450)
412	49	22 or 45 or 46 or 47 or 48 (19170)
413	50	38 or 42 (3364163)
414	51	49 and 50 (4772)
415	52	42 and 49 (216)
416	53	*"drug related side effects and adverse reactions"/ (18983)
417	54	limit 51 to "core clinical journals (aim)" (308)
418	55	limit 51 to dentistry journals (948)
419	56	52 or 54 or 55 (1341)
420	57	english.la. (26241415)
421	58	Humans/ (18413197)
422	59	case reports/ (2090815)
423	60	from 44 keep 1 (1)
424	61	56 and 57 and 58 (1024)
425	62	61 not 59 (968)
426	63	comment/ or editorial/ or letter/ or news/ (2013879)
427	64	62 not 63 (941)
428	65	64 (941)
429	66	limit 65 to abstracts (850)
430	67	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 (15045)
431	68	28 or 29 or 30 or 31 or 32 (11105)
432	69	45 or 46 or 47 or 48 (17429)
433	70	67 or 68 or 69 (31187)
434	71	"P voor vr 2a polyfarmacie".ti. (0)
435	72	Diagnosis, Oral/ (1899)
436	73	((oral or dental) adj3 (exam* or visit* or check* or control* or consult*)).tw,kw. (26032)
437	74	oral health/ and di.fs. (816)
438	75	(exam* or visit* or check* or control* or consult*).tw,kf. (6717590)
439	76	oral health/ (16253)
440	77	75 and 76 (6012)
441	78	74 or 77 (6445)
442	79	exp dental care/ (32880)
443	80	75 and 79 (7852)
444	81	di.fs. (2537786)
445	82	79 and 81 (1794)
446	83	74 or 77 or 80 or 82 (13803)
447	84	72 or 83 (15560)
448	85	70 and 84 (545)
449	86	time/ (12827)
450	87	(time or frequen* or interval*).tw,kf. (4953132)
451	88	86 or 87 (4959617)
452	89	85 and 88 (162)
453	90	exp Comparative Study/ (1858973)
454	91	85 and 90 (75)
455	92	89 or 91 (211)
456	93	(dutch or english or german).la. (27162075)
457	94	92 and 93 (207)
458	95	94 not 63 (206)
459	96	95 (206)

460 97 96 not 59 (205)  
461 **98 97 and 58 (204)=2a**  
462 99 from 98 keep 1-203 (203)  
463 100 mouthwashes/ or saliva, artificial/ (6811)  
464 101 (saliva adj3 (substitut\* or artificial)).tw,kf. (2859)  
465 102 methylcellulose/ or carboxymethylcellulose sodium/ (7315)  
466 103 exp Gels/ (51018)  
467 104 exp Mucins/ (25425)  
468 105 Aloe/ (1354)  
469 106 Olive Oil/ (4869)  
470 107 (lozeng\* or tablet\* or mouthwash\* or gel? or mucin? or methylcellulose or carboxymethyl-  
471 cellulose or aloe or (olive adj oil)).tw,kf. (404301)  
472 108 or/100-107 (451652)  
473 109 70 and 108 (1613)  
474 110 "medline rct filter".ti. (0)  
475 111 controlled-clinical-trial.pt. (93621)  
476 112 randomized-controlled-trial.pt. (504018)  
477 113 randomized controlled trial/ (504018)  
478 114 randomi?ed controlled trial?.tw. (172814)  
479 115 randomi?ed controlled trial?.kf. (10524)  
480 116 random-allocation.tw,kf. (1670)  
481 117 double-blind-method.tw,kf. (490)  
482 118 single-blind-method.tw,kf. (87)  
483 119 (random adj8 (selection? or sample?)).kf,tw. (45199)  
484 120 random\*.tw,kf. (1125037)  
485 121 or/111-120 (1333279)  
486 122 109 and 121 (343)  
487 123 122 and 93 (334)  
488 124 123 (334)  
489 125 "filter systematic reviews".ti. (0)  
490 126 meta analysis.pt. (113500)  
491 127 (meta-anal\$ or metaanal\$).tw,kf. (171084)  
492 128 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (9195)  
493 129 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (185754)  
494 130 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (11695)  
495 131 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (71)  
496 132 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (18820)  
497 133 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (76)  
498 134 medline.tw. and review.pt. (78262)  
499 135 (pooled adj3 analy\*).tw. (19305)  
500 136 (pooled adj3 analy\*).kf. (249)  
501 137 "cochrane\$.fc\_jour. (14787)  
502 138 or/126-137 (347973)  
503 139 109 and (138 or 121) (362)  
504 **140 139 and 93 (353)=2b**  
505 141 [from 141 keep 1-203] (0)  
506 142 Secretagogues/ (29)  
507 143 secretagogue?.tw,kf. (9024)  
508 144 Pilocarpine/ (6939)  
509 145 pilocarpine?.tw,kf. (7383)  
510 146 cevimeline.tw,kf. (134)  
511 147 (muscarin\* adj3 acetylcholine adj3 receptor adj3 agonist\*).tw,kf. (185)  
512 148 (destigmin\* or Neostigm\* or Anetholtrit\* or Carbacho\* or Pyridostigmi\*).tw,kf. (20119)  
513 149 (saliva adj3 stimu\*).tw,kf. (1934)

514	150	(gustatoire adj2 stimulant*).ti. (0)
515	151	(mechanical adj2 stimul*).ti. (1635)
516	152	151 and 70 (5)
517	153	Chewing Gum/ (2323)
518	154	Malates/ (5369)
519	155	exp Citric Acid/ (11680)
520	156	((chewing adj3 gum) or (malic adj3 acid) or (citric adj3 acid)).tw,kf. (16820)
521	157	142 or 143 or 144 or 145 or 146 or 147 or 148 or 149 or 150 or 151 or 153 or 154 or 155 or
522	156	(70380)
523	158	Physostigmine/ (6069)
524	159	physostigmin*.tw,kf. (4513)
525	160	157 or 158 or 159 (76609)
526	161	70 and 160 (3012)
527	162	161 and 93 and (138 or 121) (328)
528	163	14 or 15 or 16 or 17 or 20 or 21 or 45 or 47 or 48 (17364)
529	<b>164</b>	<b>162 and 163 (288)= 2c</b>
530	165	164 (288)
531	166	[from 166 keep 1-271] (0)
532	167	Oral Hygiene/ (12801)
533	168	Fluorides/ (25947)
534	169	(chlorhexidin* or fluorid* or ozone*).tw,kw. (78810)
535	170	fluoridation/ or mouth protectors/ (7122)
536	171	kielbassa-*.au. (187)
537	172	171 and 70 (11)
538	173	jansma-*.au. (276)
539	174	173 and 70 (8)
540	175	Mouthwashes/ (5303)
541	176	(mouthwashe* or fluorid* or (oral adj3 hygien*) or (mouth adj protect*)).tw,kf. (61623)
542	177	167 or 168 or 169 or 170 or 175 or 176 (110592)
543	178	70 and 177 (1416)
544	<b>179</b>	<b>178 and 93 and (138 or 121) (250)= 2d</b>
545		

546 **Bijlage 2. Literatuurselectie**

547 **Vraag 2a**

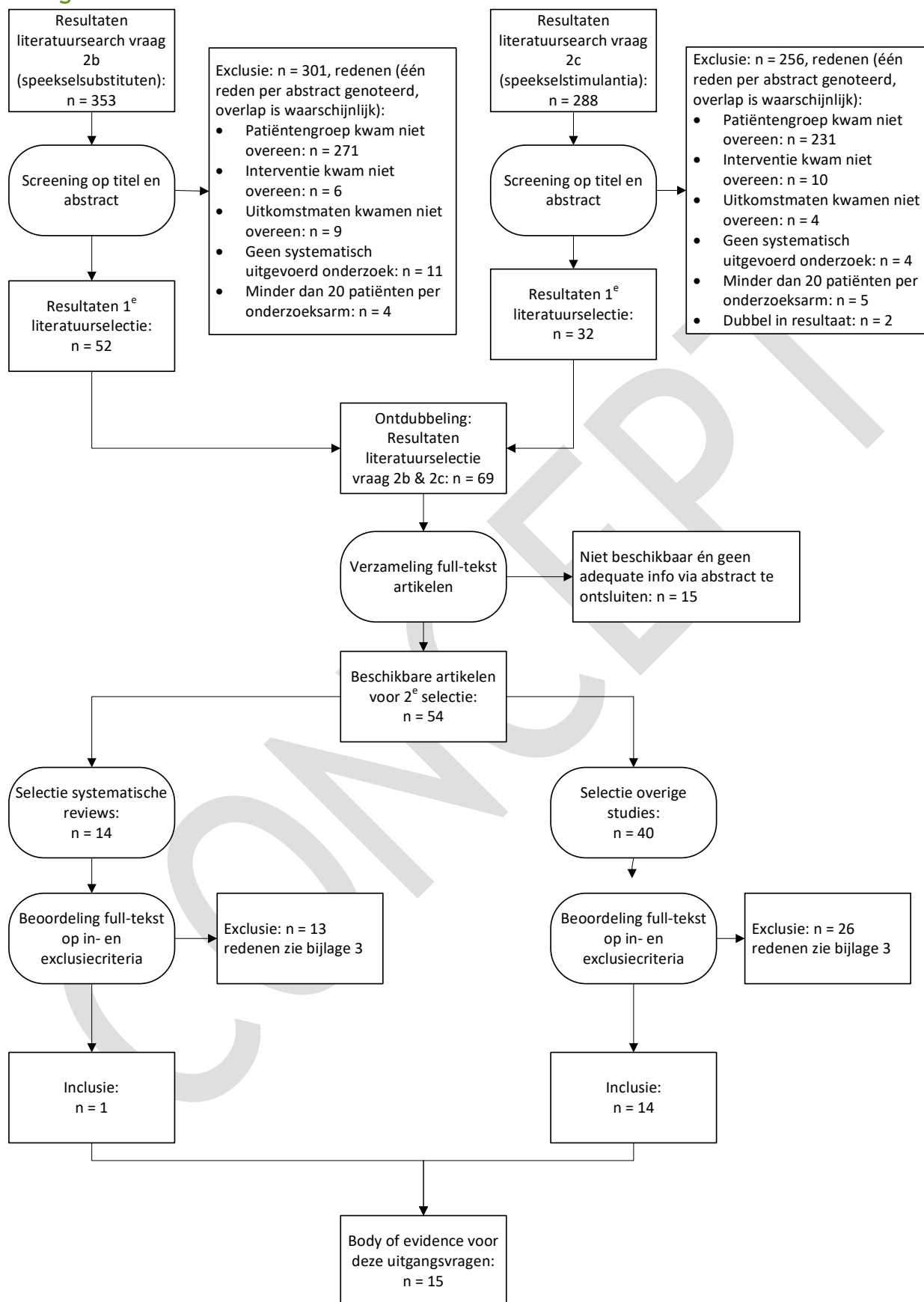


548

549

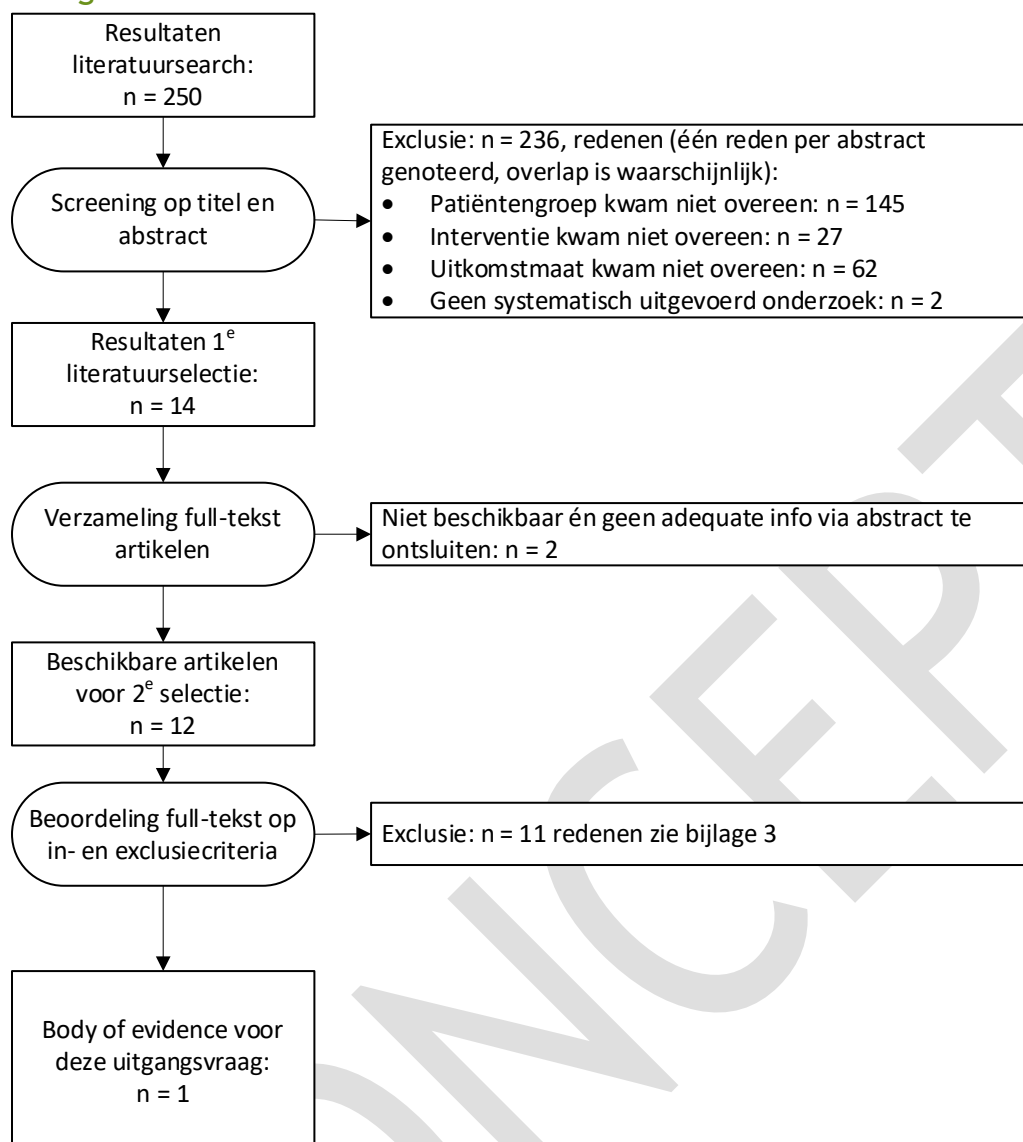
550

Vraag 2b & 2c



551

552 **Vraag 2d**



553



554 **Bijlage 3. Lijst met geëxcludeerde studies**

555 **Vraag 2a**

Eerste auteur, jaartal	Reden van exclusie (één reden genoemd, meerdere redenen zijn mogelijk)
Kisely, 2015(9)	Geen associatie van xerostomie/hyposialie en PMO onderzocht
Komulainen, 2015(10)	Geen associatie van xerostomie/hyposialie en PMO onderzocht
Marchini, 2006(11)	Geen associatie van xerostomie/hyposialie en PMO onderzocht
Müller, 2011(12)	Geen associatie van xerostomie/hyposialie en PMO onderzocht
Sandberg, 2001(13)	Geen associatie van xerostomie/hyposialie en PMO onderzocht
Saunders, 2007(14)	Geen associatie van xerostomie/hyposialie en PMO onderzocht

556 **Vraag 2b & 2c**

Eerste auteur, jaartal	Reden van exclusie (één reden genoemd, meerdere redenen zijn mogelijk)
<b>Systematische reviews</b>	
Assery, 2019(30)	Zeer lage kwaliteit van bewijs
Azarpazhooh, 2008(31)	Zeer lage kwaliteit van bewijs
Bakarman, 2014(32)	Samenvatting van geïnccludeerde studie van Furness, 2013
Brannan, 2002(37)	Zeer lage kwaliteit van bewijs
Furness, 2011 (45)	Geen interventie als bedoeld in 2b of 2c
Gil-Montoya, 2016(49)	Zeer lage kwaliteit van bewijs
Hanchanale, 2015(54)	Gaat niet over medicatiegeassocieerde xerostomie
Park, 2018(68)	Gaat niet over medicatiegeassocieerde xerostomie
Rao, 2019(69)	Zeer lage kwaliteit van bewijs
Salum, 2018(72)	Zeer lage kwaliteit van bewijs
See, 2018(73)	Zeer lage kwaliteit van bewijs
Villa, 2016(81)	Gaat niet over behandeling van xerostomie/hyposialie
Wolff, 2017(82)	Gaat niet over behandeling van xerostomie/hyposialie
<b>RCT's</b>	
Banava, 2015(33)	<20 patiënten per onderzoeksgroep
Blixt-Johansen, 1992(36)	Opgenomen in geïnccludeerde systematische review Furness, 2011
Brzak, 2018(38)	Geen RCT
Davies, 2000(39)	Opgenomen in geïnccludeerde systematische review Furness, 2011
De Rossi, 2014(40)	Gaat niet over medicatiegeassocieerde xerostomie
Femiano, 2011(42)	<20 patiënten per onderzoeksgroep
Fox, 1986(43)	<20 patiënten per onderzoeksgroep
Frost, 2002(44)	Opgenomen in geïnccludeerde systematische review Furness, 2011
Furumoto, 1998(47)	Opgenomen in geïnccludeerde systematische review Furness, 2011
Gil-Montoya, 2008(48)	Opgenomen in geïnccludeerde systematische review Furness, 2011
Hamada, 1999(53)	Geen RCT
Khosravani, 2009(56)	Opgenomen in geïnccludeerde systematische review Furness, 2011
Kim, 2013(57)	Gaat niet over medicatiegeassocieerde xerostomie
Lopez-Jornet, 2011(58)	Exclusie van patiënten met medicatiegeassocieerde xerostomie
Montaldo, 2010(60)	Geen xerostomie/hyposialie als uitkomstmaat
Mouly, 2007 <sup>a</sup> (63)	Opgenomen in geïnccludeerde systematische review Furness, 2011
Mouly, 2007 <sup>b</sup> (64)	Opgenomen in geïnccludeerde systematische review Furness, 2011
Paranhos, 2013(67)	Geen xerostomie/hyposialie als uitkomstmaat
Robinson, 2002(70)	Opgenomen in geïnccludeerde systematische review Furness, 2011
Ship, 2007(74)	Opgenomen in geïnccludeerde systematische review Furness, 2011
Simons, 1999(75)	Geen RCT

Skrinjar, 2015(78)	<20 patiënten per onderzoeksgroep
Stewart, 1998(79)	Opgenomen in geïncludeerde systematische review Furness, 2011
Tanigawa, 2015(80)	<20 patiënten per onderzoeksgroep
Yamamoto, 2008(83)	Geen RCT

557 Vraag 2d

Eerste auteur, jaartal	Reden van exclusie (één reden genoemd, meerdere redenen zijn mogelijk)
Alshehri, 2018(84)	Gaat niet over xerostomie/hyposialie
Astvaldsdottir, 2017(85)	Gaat niet over xerostomie/hyposialie
Brailsford, 2002(87)	<20 patiënten per onderzoeksgroep
Duane, 2011(88)	Geen systematisch onderzoek
Ekstrand, 2013(89)	Gaat niet over xerostomie/hyposialie
Komulainen, 2015(10)	Geen RCT
Mickenautsch, 2012(90)	Gaat niet over xerostomie/hyposialie
Papas, 2007(91)	Gaat niet over preventie van cariës
Pearson, 2004(92)	Gaat niet over xerostomie/hyposialie en interventies in relatie tot cariës
Strömberg, 2012(96)	Geen RCT
Slot, 2011(95)	Systematische review, waarin één studie is opgenomen over patiënten met xerostomie; deze studie is separaat geanalyseerd (Banting, 2000)

558

559

CONCEPT

560 Bijlage 4. Tabellen met studiekarakteristieken

561 Vraag 2b & 2c

562 Systematische reviews

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud					Studiekwaliteit (kritische elementen AMSTAR-2)								Opmerkingen
		Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten	Studieprotocol gebruikt	Adequate literatuursearch	Exclusie studies verantwoord	Risk of bias per individuele studie bepaald	Meta-analyse adequaat	Risk of bias geïnterpreteerd	Publicatiebias beoordeeld	Algeheel vertrouwen in resultaten review	
Furness(46)	2011	6 studies bij patiënten met medicatiegeassocieerde xerostomie	- Biotene mondspoelmiddel vs placebo - Geoxygeneerde glycerol tri-ester mondspray vs speekselsubstituut spray - Xerostomie tandpasta, mondspoelmiddel en gel of spray vs 'usual care'	Zie interventie	- Symptomen - Sialometrie	- Geoxygeneerde glycerol tri-ester lijkt effectiever dan Saliveeze spray op symptomscore monddroogheid - Xerostomie tandpasta, mondspoelmiddel en gel of spray lijkt effectiever dan usual care op de ongestimuleerde speekselsecretie - Geen duidelijke resultaten t.a.v. Biotene mondspoelmiddel	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	Ja	Nee	Groot	Goede review, maar onduidelijke meta-analyse techniek. Geïnccludeerde studies beperkt in omvang, en veel verschillende vergelijkingen

563

564 RCTs

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud							Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)							Opmerkingen
		Studie-design	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomsten (relevant voor deze review)	Resultaten	Random-sequence-generation	Allocation-concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias	
Barbe(34)	2019	Dubbelblinde cross-over RCT	Polikliniek, onderwijsinstituut en droge mond kliniek, Universiteit, Duitsland	32 patiënten met xerostomie en hyposalie (18 vanwege medicatie), 29 in evaluatie. 41% vrouw, gem. lft. 60 (sd 3), gem. gebruik van 3 medicamenten	- Dr. Wolff® gel (water, glycerine, zetmeel hydrosylaat, xylitol, betaine, cellulose, wonderolie, (di)sodiumfosfaat), hydroxyacetofenon, hydroxyapatiet, hexanediol, glycol, propyleen glycol, alantoin, kamille, natriumhyaluronaat, bisabolol) - 7 dagen ten minste 3dd	- Biotene® mondgel (loactoperoxidase, lysozym, lactoferrie, water, glycerine, sorbitol, xylitol, carbomer, cellulose, natriumhydroxide) - 7 dagen ten minste 3dd	Xerostomie (gescoord op VAS-schaal)	Geen significant verschil tussen beide groepen	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Unclear risk of bias	Sponsoring door fabrikant interventie	- Slechts gedeelte v.d. patiënten met medicatiegeassocieerde xerostomie - Beperkt aantal patiënten
Barbe(35)	2018	Dubbelblinde cross-over RCT	Polikliniek kaakchirurgie/periodontologie, Universiteit, Duitsland	40 patiënten met medicatiegeassocieerde xerostomie, 26 vrouw, gem lft 61, gem 5,4	Mondspoelmiddel GUM hydral @15 ml 2dd 28 dagen	Mondspoelmiddel Biotene @15 ml 2dd 28 dagen	- Xerostomie (VAS 'hoe droog is je mond') na 0 en 28 dagen - Gestimuleerde	- Afname van xerostomie in beide groepen (niet gekwantificeerd, p<0,001), geen statistisch	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Unclear risk of bias	Sponsoring door fabrikant interventie	- Geen beschrijving samenstelling interventie en controle

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud							Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)							Opmerkingen	
		Studie-design	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten	Random-sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias		
				medicamen-ten/dag, 33 in follow-up				speeksel-secretie na 0 en 28 dagen (in ml/min) - significant verschil tussen interventie en controle - Gestimuleerde speeksel-secretie: GUM: 0,3 naar 0,4 (n.s.), Biotene: 0,4 naar 0,5 (p=0,01); geen statistisch significant verschil tussen interventie en controle									- Beperkt aantal patiënten
Donath(41)	2016	Niet-geblindeerde cross-over RCT	Single center (niet omschreven wat), Duitsland	24 patiënten met medicatiegeassocieerde xerostomie, 17 vrouw, gem lft 67	- Waterige oplossing met glycerol, polysorbaate, soja lecithine, natrium hyaluronaat, sucralose, soft mint, natrium benzoaat, cetylpyridinium	Zie interventie, in cross-over design, 1 dag gebruik, max 3 dagen wash-out,	- Droge mond na 4 uur - Overige droge mond maten	Geen vergelijking voor en na gebruik, geen statistisch significant verschil tussen groepen	Low risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Unclear risk of bias	Drie v.d. auteurs werkzaam bij sponsor van studie.	- Zeer beperkt aantal patiënten - Fase-2-onderzoek	

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud							Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)							Opmerkingen
		Studie-design	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten	Random-sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias	
					chloride, alfa tocoferyle acetate - Waterige oplossing met glycerol povidone, copovidone, heemst, natriumsorbaat - Olie-oplossing met paraffine, olie, sinaasappelsmaak, alfa topoferyl acetate - Olie oplossing met triesters glycerol vetzuren, silicium dioxide, aroma's, aspartaam										Sponsor is fabrikant v.d. interventie	
Gómez-Moreno <sup>a</sup> (51)	2013	Dubbelblinde placebocontroleerde RCT	Verzorgingshuis en mondkliniek Universiteit, Spanje	41 patiënten met medicatiegeassocieerde xerostomie), 30 vrouw gem lft 79	Mondspray met 1% appelzuur, 10% xylitol, 0,05% fluoride, max. 8 doses/dag, 2 weken	Placebo met 10% xylitol en 0,05% fluoride, max. 8 doses/dag, 2 weken	- Xerostomie (vragenlijst) - Gestimuleerde speekselsecretie in ml/min	Xerostomie: - Appelzuur gem van 36 naar 29 (p(0,05)) - Placebo gem van 36 naar 35 (n.s.)	Unclear risk of bias	Unclear risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Unclear risk of bias	-	Zeer beperkt aantal patiënten

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud							Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)							Opmerkingen
		Studie-design	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten	Random-sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias	
							<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ongestimuleerde speekselsecretie in ml/min</li> </ul>	Gestimuleerde speekselsecretie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Appelzuur: gem van 0,67 naar 0,86</li> <li>- Placebo: gem van 0,66 naar 0,71 (n.s.)</li> </ul> Ongestimuleerde speekselsecretie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Appelzuur: gem van 0,16 naar 0,23 (p=0,04)</li> <li>- Placebo: gem van 0,17 naar 0,19 (n.s.)</li> </ul>								
Gómez-Moreno <sup>b</sup> (52)	2013	Dubbelblinde placebocontroleerde RCT	Mondzorgklinieken, Universiteiten, Spanje	45 patiënten met xerostomie vanwege gebruik antihypertensiva, 25	Mondspray met 1% appelzuur, 10% xylitol, 0,05% fluoride, max. 8 doses/dag, 2 weken	Placebo met 10% xylitol en 0,05% fluoride, max. 8 doses/dag, 2 weken	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dry Mouth Questionnaire (DMQ)</li> <li>- Gestimuleerde speekselsecretie</li> </ul>	DMQ: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Appelzuur gem van 1,21 naar 3,36 (p&lt;0,05)</li> <li>- Placebo gem van</li> </ul>	Unclear risk of bias	Unclear risk of bias	Unclear risk of bias	Unclear risk of bias	Low risk of bias	Unclear risk of bias	-	Zeer beperkt aantal patiënten

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud							Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)							Opmerkingen
		Studie-design	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten	Random-sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias	
				vrouw, gem lft 53			in ml/min - Ongestimuleerde speekselsecretie in ml/min	1,18 naar 1,34 (n.s.) Gestimuleerde speekselsecretie: - Appelzuur gem van 0,66 naar 0,92 (p<0,05) - Placebo gem van 0,67 naar 0,70 (n.s.) Ongestimuleerde speekselsecretie: - Appelzuur gem van 0,170 naar 0,242 (p<0,05) - Placebo gem van 0,152 naar 0,146 (n.s.)								
Gómez-Moreno <sup>c</sup> (50)	2013	Dubbelblinde	Mondzorgkliniek, Universiteit, Spanje	70 patiënten met xerostomie vanwege	Mondspray met 1% appelzuur, 10% xylitol, 0,05% fluoride, max. 8	Placebo met 10% xylitol en 0,05% fluoride, max. 8 doses/dag, 2 weken	- Dry Mouth Questionnaire (DMQ)	DMQ: - Appelzuur gem van 1,2 naar 3,4 (p<0,05)	Unclear risk of bias	Unclear risk of bias	Unclear risk of bias	Unclear risk of bias	Low risk of bias	Unclear risk of bias	-	Beperkt aantal patiënten



Eerste auteur	Jaartal	Inhoud							Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)							Opmerkingen
		Studie-design	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias	
		placebogecontroleerde RCT		gebruik antidepressiva	doses/dag, 2 weken		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gestimuleerde speekselsecretie in ml/min</li> <li>- Ongestimuleerde speekselsecretie in ml/min</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Placebo gem van 1,1 naar 1,4 (n.s.)</li> <li>Gestimuleerde speekselsecretie:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Appelzuur gem van 0,75 naar 0,93 (p&lt;0,05)</li> <li>- Placebo gem van 0,76 naar 0,80 (n.s.)</li> </ul> </li> <li>Ongestimuleerde speekselsecretie:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Appelzuur gem van 0,17 naar 0,24 (p&lt;0,05)</li> <li>- Placebo gem van 0,16 naar 0,18 (n.s.)</li> </ul> </li> </ul>								
Jose(55)	2018	Enkelblinde RCT	Mondkliniek, Universiteit, Verenigde Staten	100 patiënten met xerostomie, van wie 28	- Mondspoelmiddel: glycerine, xylitol, sorbitol, propylene glycol,	- Water - 8 dagen	Xerostomie, uitgevraagd met	PPAQ vraag 'relieving the discomfort of dry mouth' op dag 8 120	Low risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias	Twee v.d. auteurs	- Relatie xerostomie met medicatie in

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud							Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)							Opmerkingen
		Studie-design	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomsten (relevant voor deze review)	Resultaten	Random-sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias	
				met M.Sjögren, geen relatie met medicatie onderzocht	poloxamer, natriumsorbaat, natrosol, natriumfosfaat, CPC, disodiumfosfaat - 8 dagen, max. 2/dag		Product Performance and Attributes Questionnaire (PPAQ)	minuten na gebruik: verschil tussen beide groepen: 0,63 (95%BI: 0,17-1,10) (p<0,05)							werkzaam bij sponsor van studie. Sponsor is fabrikant v.d. interventie	deze populatie niet onderzocht - PPAQ-schaal is mogelijk niet geschikt - Klinisch relevant verschil niet duidelijk - Groot 95%BI
López-Jor-net(59)	2012	Niet-geblindeerde RCT	Mondzorgklinik, Universiteit, Spanje	105 patiënten met xerostomie, 82 vrouw, gem lft 63, 90 in follow-up	- Nightguard (intra-orale device) OF - Mondspoelmiddel met betaine 1dd 's nachts	Nightguard + mondspoelmiddel	- Xerostomie (VAS vragenlijst) - Sialometrie (ongestimuleerde speekselsecretie in ml/15 min)	Xerostomie en sialometrie: verbetering in alle drie groepen (maar waarschijnlijk niet significant), geen verschil tussen groepen	Low risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Unclear risk of bias	- Beperkt aantal patiënten - Geen toetsing van resultaten binnen groepen	
Morales-Bozo(61)	2017	Dubbelblinde RCT	Polikliniek mondzorg, Universiteit, Chili	74 patiënten met xerostomie,	Kruiden speekselvanger (lijnzaad en kamille)	Gebbruikelijke speekselvanger (carboxymethyl cellulose)	- Xerostomie - Hyposalie	- Xerostomie: drogemondevoel afgenomen	Unclear risk of bias	Unclear risk	High risk of bias	Unclear risk of bias	Unclear risk	High risk of bias	- Zeer weinig informatie over	

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud							Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)							Opmerkingen	
		Studie-design	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias		
				gedeeltelijk gerelateerd aan medicatiegebruik, 68 vrouw, gem lft 67					bij zowel interventie als controle; geen test voor vergelijking tussen beide groepen - Hyposalie: niet gerapporteerd		of bias			of bias			studie methoden, interventies, controles en uitkomsten - Beperkt aantal patiënten - Geen onderscheid voor mensen met medicatiegeassocieerde xerostomie - Patiënten mogelijk minder vergelijkbaar met NL

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud							Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)							Opmerkingen	
		Studie-design	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomsten (relevant voor deze review)	Resultaten	Random-sequence generatie	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias		
																	patiënten
Morales-Bozo(62)	2012	Dubbelblinde crossover RCT	Mondzorgen reumakliniek, Universiteit, Chili	67 patiënten met xerostomie, van verschillende origine, gedeeltelijk gerelateerd aan medicatie, 60 man, gem lft 60	Waterige oplossing met xylitol, natriumfluoride, cetylpyridinium chloride, natriumchloride en mint, 7 dagen	Zie interventie, + propyleen glycol, aloe vera, glycerine en citroenzuur	- Xerostomie (VAS)	Xerostomie: - Interventie: gem van 6,0 naar 5,3 (p<0,05); meer uitgesproken bij patiënten die ≥3 medicamenten gebruikten - Controle: gem van 6,3 naar 5,8 (n.s.), maar wel significant bij patiënten die ≥3 medicamenten gebruikten (gem van 6,5 naar 5,4 (p<0,05))	Low risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Unclear risk of bias	-	- Beperkt aantal patiënten - Patiënten mogelijk minder vergelijkbaar met NL patiënten	
Morante(65)	2017	Dubbelblinde	Polikliniek mondzorg, Universiteit, Spanje	60 patiënten met medicatiegeassocieerde xerostomie,	Olijfolie met lycopeen, mond-spray 3dd 12 weken	Placebo: water met kleurstof, mondspray 3dd 12 weken	- Xerostomie in verschillende vragen	Xerostomie en sialometrie: verbetering in zowel interventie- als	Low risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Unclear risk of bias	-	Beperkt aantal patiënten	

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud							Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)							Opmerkingen
		Studie-design	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten	Random-sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias	
		placebogecontroleerde RCT		53 vrouwen, gem lft 65			(VAS-scores) - Sialometrie	placebogroep; geen statistisch significant verschil tussen interventie en placebo								
Niklander(66)	2018	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Mondkliniek, Universiteit, Chili	60 patiënten met xerostomie (bij 78% gerelateerd aan medicatie), 52 vrouw, gem lft 52	- Mondspray: 1% appelzuur, 10% xylitol, 0,05% natriumfluoride - 2 weken max. 8x/dag	- Placebo mondspray: 10% xylitol, 0,05% natriumfluoride - 2 weken max. 8x/dag	- Xerostomie (vraag en VAS) - Ongestimuleerde speekselsecretie - Gestimuleerde speekselsecretie	- Xerostomie (VAS-score verloop na 2 weken): Appelzuur: gem. 56,6 naar 28,5 (p<0,05); placebo: 58,2 naar 33,7 (p<0,05); geen statistisch significant verschil tussen appelzuur en placebo - Gestimuleerde speekselsecretie (gem. in ml/min):	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias	-	- Beperkt aantal patiënten - Patiënten mogelijk minder vergelijkbaar met NL patiënten

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud							Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)							Opmerkingen	
		Studie-design	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten	Random-sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias		
Salom(71)	2015	Cross-over RCT, niet geblindeerd	19 centra, Frankrijk	209 patiënten met xerostomie, verschillende oorzaak, 72	Novasial sticks (eiwitachtig product) 4dd 14 dagen	- Aequasyl (glycerol mond-spray) 14 dagen - Biotene (olieachtige mond-spray) 14 dagen	Xerostomie (VAS)	Xerostomie verbetering op VAS-schaal na 14 dagen: - Novasial: 19%	Unclear risk of bias	Unclear risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Unclear risk of bias	Sponsoring door fabrikant interventie	- Geen onderscheid in resultaten voor	

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud							Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)							Opmerkingen	
		Studie-design	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomsten (relevant voor deze review)	Resultaten	Random-sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias		
				vanwege medicatie ('of andere oorzaak'), 55 vrouw, gem lft 74; in totaal 180 in follow-up					- Aequasial: 10% - Biotene: 13% Novasial beter dan Aequasial (p<0,05), maar niet dan Biotene								medicatiegeassocieerde xerostomie - Beperkt aantal patiënten met medicatiegeassocieerde xerostomie
Singh(77)	2018		Tandkliniek, Universiteit, Verenigde Staten	49 patiënten met medicatiegeassocieerde xerostomie, 53% vrouw, gem lft 57 (sd 12; range 31-80), 45 in follow-up	- 0,454 tinfluoride tandpasta - 3% hydroxide peroxide gel - 6 weken 2dd	- 0,76% natriumfluorofosfaat tandpasta - 6 weken 2dd	Ongestimuleerde speekselsecretie	Ongestimuleerde speekselsecretie na 6 weken: - Tinfluoride + hydroxide peroxide gel: 0,15 ml/5 min (sd 0,13) - Natriumfluorofosfaat: 0,13 ml/5 min (sd 0,09)	Unclear risk of bias	Unclear risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Unclear risk of bias	Eén v.d. auteurs werkzaam bij sponsor van studie. Sponsor is fabrikant v.d.	Beperkt aantal patiënten	

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud							Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)							Opmerkingen
		Studie-design	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias	
								Geen statistisch significant verschil							inter-ventie	

565

CONCEPT



566 Vraag 2d

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud Studiedesign	Setting	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten				Studiekwaliteit (Cochrane risk of bias)						Opmerkingen
								Random-sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias				
Banting(86)	2000	Dubbelblinde placebo-gecontroleerde RCT	Multi center, mond-zorgklinieken, Universiteiten, Verenigde Staten en Canada	240 patiënten met hyposialie, gem lft 59, 142 vrouw; vrijwel alle patiënten gebruikten meerdere medicamenten, met name anti-hypertensiva en anti-depressiva	Chloorhexidine vernis 10% eens per week gedurende 4 weken en na 6 maanden	- Placebo - Schijnbehandeling met kinine Eens per week gedurende 4 weken en na 6 maanden	Cariës: - Kroon-cariës - Wortel-cariës - Totaal cariës		Kroon-cariës (gem. toename (sd))	Wortel-cariës (gem. toename (sd))	Totaal cariës (gem. toename (sd))	Unclear risk of bias	Unclear risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Unclear risk of bias	-
								Chloorhexidine	1,79 (2,36)	0,77 (1,33)	2,56 (3,05)							
								Placebo	2,09 (2,13)	1,30 (1,70)	3,39 (3,32)							
								Schijnbehandeling	1,83 (2,34)	1,14 (1,62)	2,97 (3,22)							
								Chloorhexidine vs placebo	p=0,06	p=0,02	p=0,03							
								Chloorhexidine vs schijnbehandeling	p=0,79	p=0,16	p=0,36							

## 568 Literatuurlijst

- 569 1. Barbe AG. Medication-Induced Xerostomia and Hyposalivation in the Elderly: Culprits,  
570 Complications, and Management. *Drugs Aging*. 2018;35(10):877-85. Epub 2018/09/07. doi:  
571 10.1007/s40266-018-0588-5. PubMed PMID: 30187289.
- 572 2. Deng J, Jackson L, Epstein JB, Migliorati CA, Murphy BA. Dental demineralization and  
573 caries in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2015;51(9):824-31. Epub 2015/07/23.  
574 doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.06.009. PubMed PMID: 26198979.
- 575 3. Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-Luckel H. Radiation-related damage to  
576 dentition. *Lancet Oncol*. 2006;7(4):326-35. Epub 2006/04/01. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70658-  
577 1. PubMed PMID: 16574548.
- 578 4. Jensdottir T, Buchwald C, Nauntofte B, Hansen HS, Bardow A. Saliva in relation to dental  
579 erosion before and after radiotherapy. *Acta Odontol Scand*. 2013;71(3-4):1008-13. Epub  
580 2012/11/22. doi: 10.3109/00016357.2012.741704. PubMed PMID: 23167908.
- 581 5. Zero DT, Brennan MT, Daniels TE, Papas A, Stewart C, Pinto A, Al-Hashimi I, Navazesh M,  
582 Rhodus N, Sciubba J, Singh M, Wu AJ, Frantsve-Hawley J, Tracy S, Fox PC, Ford TL, Cohen S,  
583 Vivino FB, Hammitt KM, Sjogren's Syndrome Foundation Clinical Practice Guidelines C. Clinical  
584 practice guidelines for oral management of Sjogren disease: Dental caries prevention. *J Am Dent*  
585 *Assoc*. 2016;147(4):295-305. Epub 2016/01/15. doi: 10.1016/j.adaj.2015.11.008. PubMed PMID:  
586 26762707.
- 587 6. Brito-Zeron P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, Sivils K, Theander  
588 E, Tzioufas A, Ramos-Casals M. Sjogren syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16047. Epub  
589 2016/07/08. doi: 10.1038/nrdp.2016.47. PubMed PMID: 27383445.
- 590 7. Kruis I. Advies Droge mond. 2017.
- 591 8. Thorstensson H, Falk H, Hugoson A, Kuylenstierna J. Dental care habits and knowledge of  
592 oral health in insulin-dependent diabetics. *Scand J Dent Res*. 1989;97(3):207-15. PubMed PMID:  
593 2740832.
- 594 9. Kisely S, Baghaie H, Lalloo R, Siskind D, Johnson NW. A systematic review and meta-  
595 analysis of the association between poor oral health and severe mental illness. *Psychosom Med*.  
596 2015;77(1):83-92. doi: <https://dx.doi.org/10.1097/PSY.000000000000135>. PubMed PMID:  
597 25526527.
- 598 10. Komulainen K, Ylostalo P, Syrjala AM, Ruoppi P, Knuuttila M, Sulkava R, Hartikainen S. Oral  
599 health intervention among community-dwelling older people: a randomised 2-year intervention  
600 study. *Gerodontology*. 2015;32(1):62-72. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/ger.12067>. PubMed  
601 PMID: 23841567.
- 602 11. Marchini L, Vieira PC, Bossan TP, Montenegro FL, Cunha VP. Self-reported oral hygiene  
603 habits among institutionalised elderly and their relationship to the condition of oral tissues in  
604 Taubate, Brazil. *Gerodontology*. 2006;23(1):33-7. PubMed PMID: 16433639.
- 605 12. Muller T, Palluch R, Jackowski J. Caries and periodontal disease in patients with  
606 Parkinson's disease. *Spec Care Dentist*. 2011;31(5):178-81. doi:  
607 <https://dx.doi.org/10.1111/j.1754-4505.2011.00205.x>. PubMed PMID: 21950532.
- 608 13. Sandberg GE, Sundberg HE, Wikblad KF. A controlled study of oral self-care and self-  
609 perceived oral health in type 2 diabetic patients. *Acta Odontol Scand*. 2001;59(1):28-33. PubMed  
610 PMID: 11318042.
- 611 14. Saunders R, Friedman B. Oral health conditions of community-dwelling cognitively intact  
612 elderly persons with disabilities. *Gerodontology*. 2007;24(2):67-76. PubMed PMID: 17518953.
- 613 15. Aagaard A, Godiksen S, Teglers PT, Schiodt M, Glenert U. Comparison between new saliva  
614 stimulants in patients with dry mouth: a placebo-controlled double-blind crossover study. *J Oral*  
615 *Pathol Med*. 1992;21(8):376-80. PubMed PMID: 1403845.
- 616 16. Aframian DJ, Mizrahi B, Granot I, Domb AJ. Evaluation of a mucoadhesive lipid-based  
617 bioerodable tablet compared with Biotene mouthwash for dry mouth relief--a pilot study.  
618 *Quintessence Int*. 2010;41(3):e36-42. PubMed PMID: 20213013.

- 619 17. Bjornstrom M, Axell T, Birkhed D. Comparison between saliva stimulants and saliva  
620 substitutes in patients with symptoms related to dry mouth. A multi-centre study. *Swed Dent J.*  
621 1990;14(4):153-61. PubMed PMID: 2147787.
- 622 18. Davies AN, Daniels C, Pugh R, Sharma K. A comparison of artificial saliva and pilocarpine in  
623 the management of xerostomia in patients with advanced cancer. *Palliat Med.* 1998;12(2):105-11.  
624 PubMed PMID: 9616446.
- 625 19. Duxbury AJ, Thakker NS, Wastell DG. A double-blind cross-over trial of a mucin-containing  
626 artificial saliva. *Br Dent J.* 1989;166(4):115-20. PubMed PMID: 2465774.
- 627 20. Fox PC, Atkinson JC, Macynski AA, Wolff A, Kung DS, Valdez IH, Jackson W, Delapenha RA,  
628 Shiroky J, Baum BJ. Pilocarpine treatment of salivary gland hypofunction and dry mouth  
629 (xerostomia). *Arch Intern Med.* 1991;151(6):1149-52. PubMed PMID: 2043017.
- 630 21. Gueimonde L, Vesterlund S, Garcia-Pola MJ, Gueimonde M, Soderling E, Salminen S.  
631 Supplementation of xylitol-containing chewing gum with probiotics: a double blind, randomised  
632 pilot study focusing on saliva flow and saliva properties. *Food Funct.* 2016;7(3):1601-9. doi:  
633 <https://dx.doi.org/10.1039/c5fo01497b>. PubMed PMID: 26913493.
- 634 22. Jose A, Atassi M, Shneyer L, Cronin M. A Randomized Clinical Trial to Measure Mouth  
635 Moisturization and Dry Mouth Relief in Dry Mouth Subjects Using Dry Mouth Products. *J Clin Dent.*  
636 2017;28(2):32-8. PubMed PMID: 28657703.
- 637 23. Jose A, Siddiqi M, Cronin M, DiLauro TS, Bosma ML. A randomized clinical trial in subjects  
638 with dry mouth evaluating subjective perceptions of an experimental oral gel, an oral rinse and a  
639 mouth spray compared to water. *Am J Dent.* 2016;29(1):58-64. PubMed PMID: 27093778.
- 640 24. Milleman JL, Milleman KR, Santos SL, Proskin HM, Battershell KK, DiMarino JC. Subjective  
641 Assessment of Enamelon R Preventive Treatment Gel in a Self-Reported Dry-Mouth Population.  
642 *Compend Contin Educ Dent.* 2016;37(8):e5-8. PubMed PMID: 27606566.
- 643 25. Olsson H, Axell T. Objective and subjective efficacy of saliva substitutes containing mucin  
644 and carboxymethylcellulose. *Scand J Dent Res.* 1991;99(4):316-9. PubMed PMID: 1771378.
- 645 26. Olsson H, Spak CJ, Axell T. The effect of a chewing gum on salivary secretion, oral  
646 mucosal friction, and the feeling of dry mouth in xerostomic patients. *Acta Odontol Scand.*  
647 1991;49(5):273-9. PubMed PMID: 1803848.
- 648 27. Shirodaria S, Kilbourn T, Butler A, Middleton S. Subjective assessment of a new  
649 moisturizing mouthwash for the symptomatic management of dry mouth. *J Clin Dent.*  
650 2006;17(2):39-44. PubMed PMID: 16898430.
- 651 28. Shirodaria S, Kilbourn T, Richardson M. Subjective assessment of a new moisturizing mouth  
652 spray for the symptomatic relief of dry mouth. *J Clin Dent.* 2006;17(2):45-51. PubMed PMID:  
653 16898431.
- 654 29. van der Bijl P, de Waal J. Preparation and clinical evaluation of a high viscosity saliva  
655 substitute. *J Dent Assoc S Afr.* 1994;49(6):299-303. PubMed PMID: 9508950.
- 656 30. Assery MKA. Efficacy of Artificial Salivary Substitutes in Treatment of Xerostomia: A  
657 Systematic Review. *J Pharm Bioallied Sci.* 2019;11(Suppl 1):S1-S12. doi:  
658 [https://dx.doi.org/10.4103/jpbs.JPBS\\_220\\_18](https://dx.doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_220_18). PubMed PMID: 30923424.
- 659 31. Azarpazhooh A, Limeback H. Clinical efficacy of casein derivatives: a systematic review of  
660 the literature. *J Am Dent Assoc.* 2008;139(7):915-24; quiz 94-5. PubMed PMID: 18594077.
- 661 32. Bakarman EO, Keenan AV. Limited evidence for non-pharmacological interventions for the  
662 relief of dry mouth. *Evid.* 2014;15(1):25-6. doi: <https://dx.doi.org/10.1038/sj.ebd.6400989>.  
663 PubMed PMID: 24763174.
- 664 33. Banava S, Houshyari M, Safaie T. The effect of casein phosphopeptide amorphous calcium  
665 phosphate fluoride paste (CPP-ACPF) on oral and salivary conditions of patients undergoing  
666 chemotherapy: A randomized controlled clinical trial. *Electron Physician.* 2015;7(7):1535-41. doi:  
667 <https://dx.doi.org/10.19082/1535>. PubMed PMID: 26767110.
- 668 34. Barbe AG, Ludwar L, Hamacher S, Noack MJ. Efficacy of a newly developed mouth gel for  
669 xerostomia relief-A randomized double-blind trial. *Oral Dis.* 2019;25(6):1519-29. doi:  
670 <https://dx.doi.org/10.1111/odi.13105>. PubMed PMID: 30972871.
- 671 35. Barbe AG, Schmidt-Park Y, Hamacher S, Derman SHM, Noack MJ. Efficacy of GUM R Hydral  
672 versus Biotene R Oralbalance mouthwashes plus gels on symptoms of medication-induced

- 673 xerostomia: a randomized, double-blind, crossover study. *Clin Oral Investig*. 2018;22(1):169-80.  
674 doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s00784-017-2096-0>. PubMed PMID: 28353023.
- 675 36. Blixt-Johansen G, Ek AC, Ganowiak W, Granerus AK, von Schenck H, Unosson M, Wiesel K.  
676 Improvement of oral mucosa with mucin containing artificial saliva in geriatric patients. *Arch*  
677 *Gerontol Geriatr*. 1992;14(2):193-201. PubMed PMID: 15374404.
- 678 37. Brennan MT, Shariff G, Lockhart PB, Fox PC. Treatment of xerostomia: a systematic review  
679 of therapeutic trials. *Dent Clin North Am*. 2002;46(4):847-56. PubMed PMID: 12436835.
- 680 38. Brzak BL, Cigic L, Baricevic M, Sabol I, Mravak-Stipetic M, Risovic D. Different Protocols of  
681 Photobiomodulation Therapy of Hyposalivation. *Photomed Laser Surg*. 2018;36(2):78-82. doi:  
682 <https://dx.doi.org/10.1089/pho.2017.4325>. PubMed PMID: 29022754.
- 683 39. Davies AN. A comparison of artificial saliva and chewing gum in the management of  
684 xerostomia in patients with advanced cancer. *Palliat Med*. 2000;14(3):197-203. PubMed PMID:  
685 10858827.
- 686 40. De Rossi SS, Thoppay J, Dickinson DP, Looney S, Stuart M, Ogbureke KU, Hsu S. A phase II  
687 clinical trial of a natural formulation containing tea catechins for xerostomia. *Oral Surg Oral Med*  
688 *Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;118(4):447-54.e3. doi:  
689 <https://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2014.06.015>. PubMed PMID: 25240992.
- 690 41. Donath F, Tonner F, Chavda R, Gatignol JP, Bouyrie J. Randomized trial of the efficacy  
691 and safety of a new oral spray for drug-induced xerostomia. *Clin*. 2016;2(2):112-20. doi:  
692 <https://dx.doi.org/10.1002/cre2.29>. PubMed PMID: 29744157.
- 693 42. Femiano F, Rullo R, di Spirito F, Lanza A, Festa VM, Cirillo N. A comparison of salivary  
694 substitutes versus a natural sialogogue (citric acid) in patients complaining of dry mouth as an  
695 adverse drug reaction: a clinical, randomized controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*  
696 *Oral Radiol Endod*. 2011;112(1):e15-20. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.01.039>.  
697 PubMed PMID: 21507689.
- 698 43. Fox PC, van der Ven PF, Baum BJ, Mandel ID. Pilocarpine for the treatment of xerostomia  
699 associated with salivary gland dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1986;61(3):243-8.  
700 PubMed PMID: 3517744.
- 701 44. Frost PM, Shirlaw PJ, Walter JD, Challacombe SJ. Patient preferences in a preliminary  
702 study comparing an intra-oral lubricating device with the usual dry mouth lubricating methods. *Br*  
703 *Dent J*. 2002;193(7):403-8. PubMed PMID: 12420014.
- 704 45. Furness S, Bryan G, McMillan R, Birchenough S, Worthington HV. Interventions for the  
705 management of dry mouth: non-pharmacological interventions. *Cochrane Database Syst Rev*.  
706 2013(9):CD009603. doi: <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009603.pub3>. PubMed PMID:  
707 24006231.
- 708 46. Furness S, Worthington HV, Bryan G, Birchenough S, McMillan R. Interventions for the  
709 management of dry mouth: topical therapies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(12):CD008934.  
710 doi: <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008934.pub2>. PubMed PMID: 22161442.
- 711 47. Furumoto EK, Barker GJ, Carter-Hanson C, Barker BF. Subjective and clinical evaluation of  
712 oral lubricants in xerostomic patients. *Spec Care Dentist*. 1998;18(3):113-8. PubMed PMID:  
713 9680921.
- 714 48. Gil-Montoya JA, Guardia-Lopez I, Gonzalez-Moles MA. Evaluation of the clinical efficacy of  
715 a mouthwash and oral gel containing the antimicrobial proteins lactoperoxidase, lysozyme and  
716 lactoferrin in elderly patients with dry mouth--a pilot study. *Gerodontology*. 2008;25(1):3-9. doi:  
717 <https://dx.doi.org/10.1111/j.1741-2358.2007.00197.x>. PubMed PMID: 18194332.
- 718 49. Gil-Montoya JA, Silvestre FJ, Barrios R, Silvestre-Rangil J. Treatment of xerostomia and  
719 hyposalivation in the elderly: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*.  
720 2016;21(3):e355-66. PubMed PMID: 27031061.
- 721 50. Gomez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Guardia J, Uribe-Marioni A, Cabrera-Ayala M,  
722 Delgado-Ruiz RA, Calvo-Guirado JL. The efficacy of a topical sialogogue spray containing 1% malic  
723 acid in patients with antidepressant-induced dry mouth: a double-blind, randomized clinical trial.  
724 *Depress Anxiety*. 2013;30(2):137-42. doi: <https://dx.doi.org/10.1002/da.22017>. PubMed PMID:  
725 23124914.

- 726 51. Gomez-Moreno G, Cabrera-Ayala M, Aguilar-Salvatierra A, Guardia J, Ramirez-Fernandez  
727 MP, Gonzalez-Jaranay M, Calvo-Guirado JL. Evaluation of the efficacy of a topical sialogogue  
728 spray containing malic acid 1% in elderly people with xerostomia: a double-blind, randomized  
729 clinical trial. *Gerodontology*. 2014;31(4):274-80. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/ger.12034>.  
730 PubMed PMID: 23294350.
- 731 52. Gomez-Moreno G, Guardia J, Aguilar-Salvatierra A, Cabrera-Ayala M, Mate-Sanchez de-Val  
732 JE, Calvo-Guirado JL. Effectiveness of malic acid 1% in patients with xerostomia induced by  
733 antihypertensive drugs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(1):e49-55. PubMed PMID:  
734 22926481.
- 735 53. Hamada T, Nakane T, Kimura T, Arisawa K, Yoneda K, Yamamoto T, Osaki T. Treatment of  
736 xerostomia with the bile secretion-stimulating drug anethole trithione: a clinical trial. *Am J Med*  
737 *Sci*. 1999;318(3):146-51. PubMed PMID: 10487404.
- 738 54. Hanchanale S, Adkinson L, Daniel S, Fleming M, Oxberry SG. Systematic literature review:  
739 xerostomia in advanced cancer patients. *Support Care Cancer*. 2015;23(3):881-8. doi:  
740 <https://dx.doi.org/10.1007/s00520-014-2477-8>. PubMed PMID: 25322971.
- 741 55. Jose A, Singh ML, Magnuson B, Farag A, Varghese R, Papas A. A randomized controlled  
742 study to evaluate an experimental moisturizing mouthwash formulation in participants  
743 experiencing dry mouth symptoms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;126(3):231-  
744 9.e5. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2018.05.007>. PubMed PMID: 29941402.
- 745 56. Khosravani N, Birkhed D, Ekstrom J. The cholinesterase inhibitor physostigmine for the  
746 local treatment of dry mouth: a randomized study. *Eur J Oral Sci*. 2009;117(3):209-17. doi:  
747 <https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0722.2009.00632.x>. PubMed PMID: 19583746.
- 748 57. Kim JH, Ahn HJ, Choi JH, Jung DW, Kwon JS. Effect of 0.1% pilocarpine mouthwash on  
749 xerostomia: double-blind, randomised controlled trial. *J Oral Rehabil*. 2014;41(3):226-35. doi:  
750 <https://dx.doi.org/10.1111/joor.12127>. PubMed PMID: 24527846.
- 751 58. Lopez-Jornet MP, Garcia-Teresa G, Vinas M, Vinuesa T. Clinical and antimicrobial  
752 evaluation of a mouthwash and toothpaste for xerostomia: a randomized, double-blind, crossover  
753 study. *J Dent*. 2011;39(11):757-63. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2011.08.007>. PubMed  
754 PMID: 21864644.
- 755 59. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Rodriguez-Aguado C. Evaluation of the clinical efficacy  
756 of a betaine-containing mouthwash and an intraoral device for the treatment of dry mouth. *J Oral*  
757 *Pathol Med*. 2012;41(3):201-6. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01088.x>.  
758 PubMed PMID: 21950587.
- 759 60. Montaldo L, Montaldo P, Papa A, Caramico N, Toro G. Effects of saliva substitutes on oral  
760 status in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2010;27(11):1280-3. doi:  
761 <https://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03063.x>. PubMed PMID: 20950386.
- 762 61. Morales-Bozo I, Ortega-Pinto A, Rojas Alcayaga G, Aitken Saavedra JP, Salinas Flores O,  
763 Lefimil Puente C, Lozano Moraga C, Manriquez Urbina JM, Urzua Orellana B. Evaluation of the  
764 effectiveness of a chamomile (*Matricaria chamomilla*) and linseed (*Linum usitatissimum*) saliva  
765 substitute in the relief of xerostomia in elders. *Gerodontology*. 2017;34(1):42-8. doi:  
766 <https://dx.doi.org/10.1111/ger.12220>. PubMed PMID: 26763612.
- 767 62. Morales-Bozo I, Rojas G, Ortega-Pinto A, Espinoza I, Soto L, Plaza A, Lozano C, Urzua B.  
768 Evaluation of the efficacy of two mouthrinses formulated for the relief of xerostomia of diverse  
769 origin in adult subjects. *Gerodontology*. 2012;29(2):e1103-12. doi:  
770 <https://dx.doi.org/10.1111/j.1741-2358.2012.00626.x>. PubMed PMID: 22260209.
- 771 63. Mouly S, Salom M, Tillet Y, Coudert AC, Oberli F, Preshaw PM, Desjonqueres S, Bergmann  
772 JF. Management of xerostomia in older patients : a randomised controlled trial evaluating the  
773 efficacy of a new oral lubricant solution. *Drugs Aging*. 2007;24(11):957-65. PubMed PMID:  
774 17953462.
- 775 64. Mouly SJ, Orler JB, Tillet Y, Coudert AC, Oberli F, Preshaw P, Bergmann JF. Efficacy of a  
776 new oral lubricant solution in the management of psychotropic drug-induced xerostomia: a  
777 randomized controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(5):437-43. PubMed PMID: 17873673.
- 778 65. Navarro Morante A, Wolff A, Bautista Mendoza GR, Lopez-Jornet P. Natural products for  
779 the management of xerostomia: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. J

- 780 Oral Pathol Med. 2017;46(2):154-60. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/jop.12487>. PubMed PMID:  
781 27550537.
- 782 66. Niklander S, Fuentes F, Sanchez D, Araya V, Chiappini G, Martinez R, Marshall M. Impact of  
783 1% malic acid spray on the oral health-related quality of life of patients with xerostomia. J Oral  
784 Sci. 2018;60(2):278-84. doi: <https://dx.doi.org/10.2334/josnusd.17-0164>. PubMed PMID:  
785 29925712.
- 786 67. Paranhos Hde F, Salles AE, Macedo LD, Silva-Lovato CH, Pagnano VO, Watanabe E.  
787 Complete denture biofilm after brushing with specific denture paste, neutral soap and artificial  
788 saliva. Braz Dent J. 2013;24(1):47-52. PubMed PMID: 23657413.
- 789 68. Park B, Noh H, Choi DJ. Herbal Medicine for Xerostomia in Cancer Patients: A Systematic  
790 Review of Randomized Controlled Trials. Integ Cancer Ther. 2018;17(2):179-91. doi:  
791 <https://dx.doi.org/10.1177/1534735417728336>. PubMed PMID: 28870110.
- 792 69. Rao RS, Akula R, Satyanarayana TSV, Indugu V. Recent Advances of Pacemakers in  
793 Treatment of Xerostomia: A Systematic Review. Journal of International Society of Preventive &  
794 Community Dentistry. 2019;9(4):311-5. doi: [https://dx.doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD\\_389\\_18](https://dx.doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_389_18).  
795 PubMed PMID: 31516864.
- 796 70. Robinson PG, Pankhurst CL, Garrett EJ. Randomized-controlled trial: effect of a reservoir  
797 biteguard on quality of life in xerostomia. J Oral Pathol Med. 2005;34(4):193-7. PubMed PMID:  
798 15752252.
- 799 71. Salom M, Hachulla E, Bertolus C, Deschaumes C, Simoneau G, Mouly S. Efficacy and safety  
800 of a new oral saliva equivalent in the management of xerostomia: a national, multicenter,  
801 randomized study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015;119(3):301-9. doi:  
802 <https://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2014.12.005>. PubMed PMID: 25617119.
- 803 72. Salum FG, Medella-Junior FAC, Figueiredo MAZ, Cherubini K. Salivary hypofunction: An  
804 update on therapeutic strategies. Gerodontology. 2018;35(4):305-16. doi:  
805 <https://dx.doi.org/10.1111/ger.12353>. PubMed PMID: 29956369.
- 806 73. See L, Mohammadi M, Han PP, Mulligan R, Enciso R. Efficacy of saliva substitutes and  
807 stimulants in the treatment of dry mouth. Spec Care Dentist. 2019;39(3):287-97. doi:  
808 <https://dx.doi.org/10.1111/scd.12370>. PubMed PMID: 30811076.
- 809 74. Ship JA, McCutcheon JA, Spivakovsky S, Kerr AR. Safety and effectiveness of topical dry  
810 mouth products containing olive oil, betaine, and xylitol in reducing xerostomia for  
811 polypharmacy-induced dry mouth. J Oral Rehabil. 2007;34(10):724-32. PubMed PMID: 17824884.
- 812 75. Simons D, Baker P, Knott D, Rush S, Briggs T, Kidd EA, Beighton D. Attitudes of carers and  
813 the elderly occupants of residential homes to antimicrobial chewing gum as an aid to oral health.  
814 Br Dent J. 1999;187(11):612-5; discussion 04. PubMed PMID: 16163283.
- 815 76. Simons D, Brailsford SR, Kidd EA, Beighton D. The effect of medicated chewing gums on  
816 oral health in frail older people: a 1-year clinical trial. J Am Geriatr Soc. 2002;50(8):1348-53.  
817 PubMed PMID: 12164990.
- 818 77. Singh M, Papas A, Gerlach RW. Safety and effectiveness of a two-step dentifrice/gel  
819 sequence with medication-associated hyposalivation: A randomized controlled trial in a  
820 vulnerable population. Am J Dent. 2018;31(Sp 1s A):24A-8A. PubMed PMID: 30106530.
- 821 78. Skrinjar I, Vucicevic Boras V, Bakale I, Andabak Rogulj A, Brailo V, Vidovic Juras D, Alajbeg  
822 I, Vrdoljak DV. Comparison between three different saliva substitutes in patients with  
823 hyposalivation. Clin Oral Investig. 2015;19(3):753-7. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s00784-015-1405-8>. PubMed PMID: 25617026.
- 824 79. Stewart CM, Jones AC, Bates RE, Sandow P, Pink F, Stillwell J. Comparison between saliva  
825 stimulants and a saliva substitute in patients with xerostomia and hyposalivation. Spec Care  
826 Dentist. 1998;18(4):142-8. PubMed PMID: 10218061.
- 827 80. Tanigawa T, Yamashita J, Sato T, Shinohara A, Shibata R, Ueda H, Sasaki H. Efficacy and  
828 safety of pilocarpine mouthwash in elderly patients with xerostomia. Spec Care Dentist.  
829 2015;35(4):164-9. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/scd.12105>. PubMed PMID: 25639487.
- 830 81. Villa A, Wolff A, Aframian D, Vissink A, Ekstrom J, Proctor G, McGowan R, Narayana N,  
831 Aliko A, Sia YW, Joshi RK, Jensen SB, Kerr AR, Dawes C, Pedersen AM. World Workshop on Oral  
832 Medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction: prevalence,  
833

- 834 diagnosis, and treatment. Clin Oral Investig. 2015;19(7):1563-80. doi:  
835 <https://dx.doi.org/10.1007/s00784-015-1488-2>. PubMed PMID: 25994331.
- 836 82. Wolff A, Joshi RK, Ekstrom J, Aframian D, Pedersen AM, Proctor G, Narayana N, Villa A, Sia  
837 YW, Aliko A, McGowan R, Kerr AR, Jensen SB, Vissink A, Dawes C. A Guide to Medications Inducing  
838 Salivary Gland Dysfunction, Xerostomia, and Subjective Sialorrhea: A Systematic Review  
839 Sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. Drugs R D. 2017;17(1):1-28. doi:  
840 <https://dx.doi.org/10.1007/s40268-016-0153-9>. PubMed PMID: 27853957.
- 841 83. Yamamoto K, Nagashima H, Yamachika S, Hoshiba D, Yamaguchi K, Yamada H, Saito I,  
842 Nakagawa Y. The application of a night guard for sleep-related xerostomia. Oral Surg Oral Med  
843 Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008;106(3):e11-4. doi:  
844 <https://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.05.015>. PubMed PMID: 18602287.
- 845 84. Alshehri FA. The use of mouthwash containing essential oils (LISTERINE R) to improve oral  
846 health: A systematic review. Saudi dent. 2018;30(1):2-6. doi:  
847 <https://dx.doi.org/10.1016/j.sdentj.2017.12.004>. PubMed PMID: 30166864.
- 848 85. Astvaldsdottir A, Bostrom AM, Davidson T, Gabre P, Gahnberg L, Sandborgh Englund G,  
849 Skott P, Stahlacke K, Tranaeus S, Wilhelmsson H, Wardh I, Ostlund P, Nilsson M. Oral health and  
850 dental care of older persons-A systematic map of systematic reviews. Gerodontology.  
851 2018;35(4):290-304. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/ger.12368>. PubMed PMID: 30129220.
- 852 86. Banting DW, Papas A, Clark DC, Proskin HM, Schultz M, Perry R. The effectiveness of 10%  
853 chlorhexidine varnish treatment on dental caries incidence in adults with dry mouth.  
854 Gerodontology. 2000;17(2):67-76. PubMed PMID: 11808057.
- 855 87. Brailsford SR, Fiske J, Gilbert S, Clark D, Beighton D. The effects of the combination of  
856 chlorhexidine/thymol- and fluoride-containing varnishes on the severity of root caries lesions in  
857 frail institutionalised elderly people. J Dent. 2002;30(7-8):319-24. PubMed PMID: 12554113.
- 858 88. Duane B. Limited evidence of the effect of chlorhexidine varnish (CHX-V) on root caries.  
859 Evid. 2011;12(2):39-40. doi: <https://dx.doi.org/10.1038/sj.ebd.6400787>. PubMed PMID:  
860 21701542.
- 861 89. Ekstrand KR, Poulsen JE, Hede B, Twetman S, Qvist V, Ellwood RP. A randomized clinical  
862 trial of the anti-caries efficacy of 5,000 compared to 1,450 ppm fluoridated toothpaste on root  
863 caries lesions in elderly disabled nursing home residents. Caries Res. 2013;47(5):391-8. doi:  
864 <https://dx.doi.org/10.1159/000348581>. PubMed PMID: 23594784.
- 865 90. Mickenautsch S, Yengopal V. Effect of xylitol versus sorbitol: a quantitative systematic  
866 review of clinical trials. Int Dent J. 2012;62(4):175-88. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/j.1875-595X.2011.00113.x>. PubMed PMID: 23016999.
- 867 91. Papas A, He T, Martuscelli G, Singh M, Bartizek RD, Biesbrock AR. Comparative efficacy of  
868 stabilized stannous fluoride/sodium hexametaphosphate dentifrice and sodium  
869 fluoride/triclosan/copolymer dentifrice for the prevention of periodontitis in xerostomic patients:  
870 a 2-year randomized clinical trial. J Periodontol. 2007;78(8):1505-14. PubMed PMID: 17668969.
- 871 92. Pearson A, Chalmers J. Oral hygiene care for adults with dementia in residential aged care  
872 facilities. JBI Libr Syst Rev. 2004;2(3):1-89. PubMed PMID: 27820001.
- 873 93. Rask PI, Emilson CG, Krasse B, Sundberg H. Effect of preventive measures in 50-60-year-  
874 olds with a high risk of dental caries. Scand J Dent Res. 1988;96(6):500-4. PubMed PMID: 3206197.
- 875 94. Ripa LW. Review of the anticaries effectiveness of professionally applied and self-applied  
876 topical fluoride gels. J Public Health Dent. 1989;49(5 Spec No):297-309. PubMed PMID: 2681732.
- 877 95. Slot DE, Vaandrager NC, Van Loveren C, Van Palenstein Helderma WH, Van der Weijden  
878 GA. The effect of chlorhexidine varnish on root caries: a systematic review. Caries Res.  
879 2011;45(2):162-73. doi: <https://dx.doi.org/10.1159/000327374>. PubMed PMID: 21525751.
- 880 96. Stromberg E, Hagman-Gustafsson ML, Holmen A, Wardh I, Gabre P. Oral status, oral  
881 hygiene habits and caries risk factors in home-dwelling elderly dependent on moderate or  
882 substantial supportive care for daily living. Community Dent Oral Epidemiol. 2012;40(3):221-9.  
883 doi: <https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0528.2011.00653.x>. PubMed PMID: 22070521.
- 884  
885