Conceptrichtlijnmodules Cluster Hoofd-halstumoren

1e cyclus modulair onderhoud

INITIATIEF
Cluster Hoofd-halstumoren

IN SAMENWERKING MET
Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied (NVKNO)
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie (NVMKA)
Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)
Patiëntenvereniging Hoofd-Hals (PVHHT)
Nederlandse Vereniging voor Patiënten met Paragangliomen (NVPG)
Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF)
Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Tandheelkunde (KNMT)

MET ONDERSTEUNING VAN
Het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

FINANCIERING
De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Colofon

Conceptrichtlijnmodules cluster Hoofd-halstumoren

© 2026

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de Richtlijnendatabase aanvragen.

Inhoudsopgave

Dit document bevat de moduleteksten waarin per module de uitgangsvraag met de aanbevelingen staan beschreven inclusief bijbehorende onderbouwing (overwegingen). Wij vragen u primair commentaar te geven op de overwegingen en aanbevelingen.

Alle overige informatie (verantwoording, literatuursamenvattingen, implementatieplan, kennislacunes, e.d.) behorend bij de module is opgenomen in 'Conceptrichtlijn Hoofd-halstumoren bijlagen'. Het staat u vrij om commentaar op deze bijlagen te geven; dit is niet noodzakelijk.

Samenstelling van het cluster 4

Startpagina richtlijn Hoofd-Halstumoren 5

Module 1 – Palliatieve systeemtherapie 7

Module 2 – Preventie en behandeling osteoradionecrose 13

Module 3 – Behandeling T2 larynxtumoren 22

Startpagina richtlijn Hoofd-halsparagangliomen (HHPGL) 24

Module 4 – Kwaliteit van leven bij HHPGL 26

Module 5 – Surveillance bij pathogene SDHx kiembaanvariant bij HHPGL 30

Samenstelling van het cluster

Stuurgroep
Prof. dr. R. de Bree, KNO-arts, hoofd-halschirurg, voorzitter (NVKNO)
Dr. M. de Ridder, radiotherapeut-oncoloog (NVRO)
Dr. L.A. Devriese, internist (NIV)
Prof. dr. M.J.H. Witjes, MKA chirurg (NVMKA)
Prof. dr. H.P.M. Kunst, KNO-arts (NVKNO)
Dhr. R.A. Burdorf, patiëntenvertegenwoordiger (PVHHT)

Betrokken expertisegroepleden
Module 1 [Palliatieve systeemtherapie]
Dr. C.M.L. Driessen, internist-oncoloog (NIV)
Dr. M. Slingerland, internist-oncoloog (NIV)
Dhr. P. Stoffels, patiëntenvertegenwoordiger (PVHHT)

Module 2 [Preventie en behandeling osteoradionecrose]
Dr. C.M. Speksnijder (KNGF)
Dr. D.J.M. Buurman (KNMT)

Module 3 [Behandeling T2 larynxtumoren]
Drs. A.J.M. van Bemmel, KNO-arts, hoofd-halschirurg (NVKNO)
Dr. E.V. Sjögren, KNO-arts, oto (NVKNO)

Module 4 [Kwaliteit van leven bij HHPGL]
Prof. dr. J.C. Jansen, KNO-arts (NVKNO)
Drs. D.P.S. Samlal, arts promovendus (NVKNO)
Mevr. W. van Delft (NVPG)

Module 5 [Surveillance bij pathogene SDHx kiembaanvariant bij HHPGL]
Prof. Dr. H.J.L.M. Timmers, internist-endocrinoloog (NIV)
Dr. B.P.M. Nesselrooij, klinisch geneticus (VKGN)
Mevr. W. van Delft, patiëntenvertegenwoordiger (NVPG)

<u>Met ondersteuning van</u>
Dr. A. van der Hout, adviseur (Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten)
Dr. E. Pruijn-de Heus, adviseur (Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten)
Dr. J. de Haan-Du, advieseur (Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten)
Drs. J. Rohof, adviseur (Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten)
Dr. M.S. Oerbekke, adviseur (Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten)
Mevr. A. Oost, informatiespecialist (Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten)

Startpagina richtlijn Hoofd-Halstumoren

Deze richtlijn valt onder het cluster Hoofd-halstumoren.

Waar gaat deze richtlijn over?
Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met hoofd-halstumoren:

- Mondholtecarcinoom
- Orofarynxcarcinoom
- Hypofarynxcarcinoom
- Larynxcarcinoom
- Speekselkliercarcinoom
- Neus en neusbijholte carcinoom
- Nasofarynx carcinoom
- Halskliermetastasen
- Afstandsmetastasen
- Premaligne afwijkingen

Wat is er nieuw in 2026?
Door middel van het cyclische onderhoud in het cluster Hoofd-Halstumoren werden er twee nieuwe modules toegevoegd aan de richtlijn met aanbevelingen over palliatieve systemische therapie en de behandeling van T2 larynxtumoren. Twee bestaande modules over osteoradionecrose werden samengevoegd tot één module, nu met aanbevelingen over de preventie (voor en na radiotherapie) en behandeling van osteoradionecrose.

Er werden buiten het cyclische onderhoud om in 2026 ook 11 modules toegevoegd die aanbevelingen geven over nazorg/follow-up en ziekte-specifieke revalidatie. Deze vervingen de modules over nazorg/follow-up uit 2014.

Wat is er nieuw in 2023?
De indeling van de richtlijn is aangepast en per tumortype zijn alle relevante modules te vinden. Sommige modules (zoals Systemische therapie bij radiotherapie lokaal gevorderde tumoren) zijn daarom bij zowel Orofarynxcarcinoom, Hypofarynxcarcinoom, als Larynxcarcinoom in de richtlijn te vinden.In de meest recente UICC/AJCC classificatie is lipcarcinoom niet langer ondergebracht bij mondholte (TNM7) maar bij huid (TNM8). Dit brengt een verandering in stadiëring (volgens TNM8) met zich mee, maar niet in behandeling (volgens TNM7).

Nieuwe modules zijn ontwikkeld over het bepalen van botinvasie, bepalen HPV-status, indicaties voor onderzoek naar afstandsmetastasen en het diagnostisch onderzoek naar afstandsmetastasen, de behandeling van HPV-positieve orofarynxtumoren, dosering cisplatin en systemische therapie bij radiotherapie voor lokaal gevorderde tumoren, Tis/T1 supgraglottisch larynxcarcinoom en fotodynamische therapie bij patiënten met een lokaal recidief.

Een groot aantal modules is herzien. Literatuuronderbouwingen, overwegingen en aanbevelingen zijn geüpdatet.

Een aantal modules is herbevestigd en waar nodig tekstueel verbeterd.

Een aantal modules is vervallen: Indicaties FDG PET-CT-scan, Behandeling per lokalisatie en T-classificatie, Reconstructieve chirurgie mondholtecarcinoom, Invasieve chirurgie bij orofarynxcarcinoom, Reconstructieve chirurgie orofarynxcarcinoom, T1-T4N+ hypofarynxcarcinoom,

Stemkwaliteit als uitkomstmaat na behandeling, T2- en kleine T3 larynxcarcinomen, Niet gemetastaseerde speekselklier tumoren. Deze modules werden door de werkgroep als overbodig beschouwd, of zijn samengevoegd in een (nieuwe) module.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?
Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners in de tweede en derde lijn die betrokken zijn bij de zorg voor volwassen patiënten met hoofd-halstumoren. Daarnaast bevatten de modules over nazorg/follow-up adviezen die mede bestemd zijn voor paramedische zorgverleners die deel uitmaken van het behandelteam voor patiënten met hoofd-halstumoren.

Voor patiënten
Hoofd-halstumoren zijn kwaadaardige gezwellen in het hoofd-halsgebied. De tumoren kunnen voorkomen in de neus, neusbijholte, neuskeelholte, mondholte, mondkeelholte, keelholte, strottenhoofd en speekselklier. De hoofd-halstumoren vormen gezamenlijk bijna 5 procent van het totale aantal kwaadaardige gezwellen. Daarmee behoort deze groep tot de tien meest voorkomende soorten kanker in Nederland.

Meer informatie over hoofd-halstumoren is te vinden op kanker.nl:
https://www.kanker.nl/bibliotheek/hoofd-halskanker/wat-is/6758-hoofd-halskanker

Toepassen
Benoem en verwijs hier (naar) alle bijlages, stroomdiagrammen, websites, presentaties, filmpjes etc.

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?
Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied (NVKNO). De eerste versie van de richtlijn werd gepubliceerd in 2014. In 2019 werd een herzieningstraject van de modules over hoofd-halstumoren geïnitieerd, welke in 2023 werd afgerond. In 2023 werd tevens een herziening van de modules over nazorg, follow-up en ziekte-specifieke revalidatie gestart, die in 2025 werd voltooid. De herzieningen werden uitgevoerd door een multidisciplinaire commissie.

Modulair onderhoud
Vanaf eind 2024 wordt de richtlijn modulair herzien door het cluster Hoofd-halstumoren. Onder de tab ‘verantwoording’ staat beschreven welke organisaties uit het cluster betrokken waren bij herziening/ontwikkeling van de betreffende module.
Meer informatie over werken in clusters en modulair onderhoud vindt u hier.

Module 1 – Palliatieve systeemtherapie

Uitgangsvraag

Wat is de rol van systeemtherapie voor patiënten met hoofd-hals plaveiselceltumoren in de palliatieve setting?

Aanbevelingen

Besluitvorming

Bespreek de behandelmogelijkheden en de bijbehorende voor- en nadelen (inclusief een kans op non-respons) met de patiënt. Bied de patiënt de mogelijkheid om voorkeuren, behoeften en omstandigheden te laten vertellen. Weeg dit samen met de patiënt af in de besluitvorming voor het kiezen van een behandeling of zorg die bij de patiënt past.

Eerstelijnsbehandeling

Overweeg een eerstelijnsbehandeling met **palliatieve chemotherapie** voor een gerecidiveerd of gemetastaseerd mucosaal plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied zonder curatieve lokale behandeloptie bij patiënten:

- Met een tumor waarbij CPS < 1, én
- Met een WHO-performance van 0-1, én
- Met evalueerbare tumor en klachten ten gevolge van tumorgroei, of als dergelijke klachten op korte termijn zijn te verwachten.

NB: alleen voor platina-bevattende combinatietherapie met cetuximab is in deze groep overlevingswinst aangetoond.

Overweeg een eerstelijnsbehandeling met **pembrolizumab in combinatie met platinum en 5-fluorouracil** voor een gerecidiveerd of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied zonder curatieve lokale behandeloptie bij patiënten:

- Met een tumor waarbij CPS ≥ 1, én
- Met een WHO-performance van 0-1.

Overweeg een eerstelijnsbehandeling met **pembrolizumab** voor een igerecidiveerd of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied zonder curatieve lokale behandeloptie bij patiënten:

- Met een tumor waarbij CPS ≥ 20, én
- Met een WHO-performance van 0-1.

Overweeg bij hoog ziektevolume of -last ook in deze groep **pembrolizumab in combinatie met platinum en 5-fluorouracil** vanwege hogere responskans bij combinatietherapie ten opzichte van immuno-monotherapie.

Tweedelijnsbehandeling

Overweeg een tweedelijnsbehandeling met **nivolumab** voor een gerecidiveerd of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied zonder curatieve lokale behandeloptie bij patiënten:

- Die nog geen géén anti-PD1 in de palliatieve setting hebben gehad, én

- Met ziekteprogressie binnen 6 maanden na platina-bevattende chemotherapie, al dan niet in het kader van primaire of postoperatieve chemo-irradiatie, én
- Met een WHO-performance van 0-1.

Overweeg een tweedelijnsbehandeling met **pembrolizumab** voor een gerecidiveerd of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied zonder curatieve lokale behandeloptie bij patiënten:

- Met een tumor met TPS >50, én
- Die nog geen géén anti-PD1 in de palliatieve setting hebben gehad, én
- Met ziekteprogressie binnen 6 maanden na platina-bevattende chemotherapie, al dan niet in het kader van primaire of postoperatieve chemo-irradiatie, én
- Met een WHO-performance van 0-1.

NB: op basis van het huidige bewijs is er geen voorkeur voor één van beide tweedelijnsbehandelingen.

Waarom deze aanbeveling?

Deze aanbeveling is gedaan op basis van de studieresultaten die aan de PASKWIL criteria voldoen en een positief BOM advies hebben gekregen.

Eindoordeel: Conditionele aanbevelingen voor

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Balans tussen voor- en nadelen van de interventie

Middelen als eerstelijnsbehandeling

De KEYNOTE-048 trial (Burtness, 2019; Rischin, 2022; Harrington, 2023) onderzocht de effecten van pembrolizumab als eerstelijnsbehandeling. Als pembrolizumab enkelvoudig wordt ingezet zou het mogelijk geen klinisch relevant effect hebben op de totale overleving, progressie-vrije overleving en kwaliteit van leven ten opzichte van cetuximab met chemotherapie in de totale populatie. Echter zou het mogelijk wel tot klinisch relevant minder bijwerkingen kunnen leiden. Bij een CPS van ≥1 zou het middel mogelijk een voordeel kunnen opleveren bij de totale overleving, maar mogelijk is er geen verschil voor progressie-vrije overleving ten opzichte van cetuximab met chemotherapie. De zekerheid in het bewijs over de kwaliteit van leven is te laag om een conclusie te kunnen trekken. Uit de literatuur wordt daarnaast onvoldoende duidelijk wat de mogelijke bijwerkingen zijn van de interventie specifiek in de CPS ≥1 populatie, omdat daarover niet is gerapporteerd. Bij een CPS ≥20 zou pembrolizumab mogelijk een klinisch relevant voordeel op kunnen leveren op de totale overleving ten opzichte van cetuximab met chemotherapie. Mogelijk is er geen klinisch relevant verschil op de progressie-vrije overleving. De zekerheid in het bewijs over de kwaliteit van leven is te laag om een conclusie te kunnen trekken. Uit de literatuur wordt daarnaast onvoldoende duidelijk wat de mogelijke bijwerkingen zijn van de interventie specifiek in de CPS ≥20 populatie, omdat daarover niet is gerapporteerd.

De KEYNOTE-048 trial onderzocht ook het effect van pembrolizumab wanneer toegevoegd aan chemotherapie. Er is mogelijk geen klinisch relevant effect op de totale overleving en de progressie-vrije overleving wanneer afgezet tegen cetuximab met chemotherapie in de totale populatie. De zekerheid in het bewijs over de kwaliteit van leven en de toxiciteit is te laag om een conclusie te kunnen trekken. Bij zowel een CPS ≥1 als CPS ≥20 zou pembrolizumab met chemotherapie een

mogelijk klinisch relevant voordeel kunnen hebben op de totale overleving wanneer afgezet tegen cetuximab met chemotherapie, maar wellicht is er in beide populaties geen klinisch relevant effect op de progressie-vrije overleving. De zekerheid in het bewijs over de kwaliteit van leven specifiek voor deze populaties was te laag om conclusies te trekken en bijwerkingen specifiek voor deze populaties werden niet gerapporteerd.

De combinatie van cetuximab met cisplatin (Burtness, 2005) heeft mogelijk geen klinisch relevante effecten op de totale overleving en progressie-vrije overleving ten opzichte van cisplatin. Over de kwaliteit van leven en bijwerkingen werd niets gerapporteerd.

In de EXTREME trial (Vermorken, 2008; Messía, 2010) werd cetuximab aan een platinum (cisplatine of carboplatine) met 5-fluorouracil toegevoegd. Dit heeft mogelijk geen klinisch relevant effect op de totale overleving en bijwerkingen ten opzichte van een platinum met 5-fluorouracil, maar wellicht wel op de progressie-vrije overleving. Het bewijs is te onzeker over de kwaliteit van leven om een conclusie te kunnen trekken. Vermorken (2008) bekeek ook het effect van cetuximab gecombineerd met cisplatin en 5-fluorouracil ten opzichte van een platinum met 5-fluorouracil. Hier zou de combinatie mét cisplatin mogelijk een voordeel kunnen hebben op de totale overleving. Voor de combinatie van cetuximab met carboplatin en 5-fluorouracil ten opzichte van een platinum met 5-fluorouracil was er te weinig zekerheid in het bewijs voor de totale overleving om er een conclusie over te trekken.

Bourhis (2006) vergeleek cetuximab gecombineerd met cisplatin en 5-fluorouracil ten opzichte van cetuximab gecombineerd met carboplatin en 5-fluorouracil, maar de zekerheid in het bewijs op alle uitkomstmaten van interesse was te laag om een conclusie te kunnen trekken.

Geen van de geïncludeerde studies rapporteerden relevante data over het gebruik van nivolumab als eerstelijnsbehandeling.

Middelen als tweedelijnsbehandeling

De KEYNOTE-040 onderzocht pembrolizumab als tweedelijnsbehandeling tegenover de keuze van de behandelaar, die voor methotrexaat of cetuximab wekelijks danwel docetaxel 3-wekelijks kon kiezen. Pembrolizumab heeft mogelijk geen klinisch relevant effect op de totale overleving en progressie-vrije overleving ten opzichte van de keuze van de behandelaar in de totale populatie. De zekerheid in het bewijs over de kwaliteit van leven en bijwerkingen is te laag om een conclusie te kunnen trekken. In een populatie met een CPS ≥1 ontstaat hetzelfde beeld. Hier is er mogelijk geen klinisch relevant effect op de totale overleving en progressie-vrije overleving ten opzichte van de keuze van de behandelaar. De zekerheid over de kwaliteit van leven was te laag om een conclusie te trekken en er werden geen gegevens over bijwerkingen binnen deze specifieke groep gerapporteerd. Bij een populatie met een tumor met TPS ≥50% was het bewijs over de totale overleving en de kwaliteit van leven te onzeker om een conclusie te kunnen trekken. Er werden specifiek voor deze groep geen gegevens gerapporteerd over de progressie-vrije overleving en bijwerkingen.

In de CheckMate-141 trial (Ferris, 2016; Ferris, 2018; Harrington, 2017) werd nivolumab afgezet tegenover de keuze van de behandelaar, die voor wekelijks methotrexaat, docetaxel of cetuximab kon kiezen. Nivolumab zou mogelijk een klinisch relevant voordeel kunnen hebben op de totale overleving ten opzichte van de keuze van de behandelaar, maar heeft mogelijk geen klinisch relevant effect op de progressie-vrije overleving in de totale populatie. Het bewijs over de kwaliteit van leven en de bijwerkingen was te onzeker om conclusies over te trekken. Het bewijs over de totale overleving, progressie-vrije overleving en de kwaliteit van leven in een populatie met een PD-L1 membraan expressie ≥1 op immunohistochemie (PD-L1 IHC 28-8 pharmDx) was eveneens te onzeker om conclusies over te trekken. Er werden specifiek voor deze populatie ook geen data over bijwerkingen gerapporteerd.

Geen van de geïncludeerde studies rapporteerden relevante data over het gebruik van combinaties van cetuximab met een platinum en 5-fluorouracil als tweedelijnsbehandeling.

Zekerheid in het bewijs

De zekerheid in het bewijs is laag tot zeer laag voor zowel eerstelijns- als tweedelijnsbehandelingen. Dit betekent dat we (zeer) onzeker zijn over de gevonden geschatte effecten van de interventies op de cruciale uitkomstmaten. Er is met name afgewaardeerd vanwege risk of bias en imprecisie. De sponsoren van vier gerandomiseerde trials hadden in verschillende mate invloed op de trials, van ontwerp of data-analyse tot (ook) invloed op de datacollectie, data interpretatie en het schrijven van het manuscript. Daarnaast ontbreekt blindering in de trials, wat mogelijk invloed zou kunnen hebben op de zachtere uitkomstmaten zoals kwaliteit van leven en bijwerkingen. Voor imprecisie werd afgewaardeerd als een 95% betrouwbaarheidsinterval een grens voor klinische relevantie overschreed en/of wanneer de trial armen (zeer) weinig deelnemers bevatten. Inconsistentie en publicatiebias konden niet worden beoordeeld, omdat er voor elk onderzocht effect slechts één trial/studie beschikbaar was.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Het EXTREME-schema kent een hoge behandelintensiteit: cetuximab wordt wekelijks of eventueel tweewekelijks toegediend, cisplatine of carboplatine elke drie weken, en 5-FU als continu infuus gedurende vier dagen. Per cyclus zijn minimaal twee tot drie ziekenhuisbezoeken nodig, wat een aanzienlijke belasting vormt voor patiënt en naasten. Het bijwerkingenprofiel is voorspelbaar maar zwaar (huiduitslag, misselijkheid en braken, vermoeidheid, beenmergsuppressie, mucositis, diarree), en de cumulatieve toxiciteit neemt toe over de cycli. Cisplatine is geassocieerd met een zwaarder bijwerkingenprofiel dan carboplatine, met name acute toxiciteit zoals misselijkheid en braken en mogelijk blijvende toxiciteit zoals nefrotoxiciteit, ototoxiciteit, en neurotoxiciteit. Patiënten met bestaande nier- of gehoorproblemen zijn hiervoor kwetsbaarder. Carboplatine heeft een gunstiger profiel op het gebied van nefrotoxiciteit, ototoxiciteit en misselijkheid, maar gaat gepaard met meer beenmergsuppressie. Dit kan bloedingsrisico's verhogen en vereist vaker laboratoriumcontroles. Voor patiënten die sterk hechten aan behoud van kwaliteit van leven en dagelijks functioneren, of voor wie frequent ziekenhuisbezoek praktisch bezwaarlijk is, kunnen dit belangrijke factoren bij een overweging zijn. Dit zal duidelijk worden door de voor- en nadelen van de behandelingen samen met de patiënt te bespreken. Hierbij is het belangrijk om de patiënt ruimte te bieden de persoonlijke voorkeuren, behoeften en omstandigheden te kunnen laten vertellen.

Pembrolizumab en nivolumab worden kortdurend intraveneus toegediend, met, met een toedieningsfrequentie van eens per twee tot zes weken afhankelijk van het gekozen schema. De behandelintensiteit is daarmee aanzienlijk lager dan bij het EXTREME-schema, met bij pembrolizumab in een zesweeks interval slechts acht à negen infusiebezoeken per jaar. Het bijwerkingenprofiel verschilt wezenlijk van chemotherapie: immuungerelateerde bijwerkingen kunnen vrijwel elk orgaanstelsel treffen zoals de huid, schildklier, longen, darmen, lever en nieren. Zij zijn onvoorspelbaar in timing en ernst, óók na staken van de behandeling en kunnen blijvend zijn, zoals bij endocriene toxiciteit. Dit vereist blijvende alertheid van patiënt en behandelaar, en goede voorlichting over alarmsymptomen die directe medische aandacht vereisen. Wanneer een platinum en 5-fuorouracil worden toegevoegd aan immuuntherapie zullen beide bijwerkingsprofielen op kunnen treden. De persoonlijke voorkeuren, behoeften en omstandigheden van een patiënt kunnen sterk variëren. Het is daarom belangrijk dit mee te laten wegen in de gezamenlijke besluitvorming voor het kiezen van een passende behandeling of zorg.

Kostenaspecten

Behandelduur is een kostenbepalende factor. Het EXTREME-schema wordt doorgaans maximaal 6 cycli gegeven met continuering van cetuximab als onderhoudsbehandeling bij respons en voldoende

tolerantie. De totale behandelduur is hierdoor in de praktijk relatief beperkt. Pembrolizumab en nivolumab worden gegeven tot een maximum van twee jaar, tot aan ziekteprogressie, of tot onacceptabele toxiciteit. Een subgroep kan langdurige response of zelfs complete remissie bereiken. Dit kan leiden tot overbehandeling door een te lange blootstellingsduur en daarmee hogere cumulatieve medicatiekosten per patiënt. Hierbij is te overwegen om bij aanhoudende zeer goede respons/complete respons eerder te stoppen dan 2 jaar, hoewel dit nog niet op basis van bewijs hard te maken is. De verhouding tussen de hoge kosten van deze middelen en de bereikte overlevingswinst maakt een kosten-effectiviteitsstudie zeer relevant. Echter zijn er geen kosten-effectiviteitsstudies voor de Nederlandse setting bij de werkgroep bekend.

De bijwerkingen van het EXTREME-schema zijn intensief maar voorspelbaar, met goed planbare kosten voor ondersteunende zorg zoals hyperhydratie, anti-emetica en huidverzorging. Bij ICIs zijn bijwerkingen gemiddeld minder frequent, maar kunnen onverwacht en ook na staken van de behandeling optreden. Ernstige immuun-gerelateerde bijwerkingen zoals colitis of myositis zijn zeldzaam maar kostbaar vanwege de inzet van immuunsuppressiva en opname duur; sommige, zoals blijvende hypothyreoïdie of hypocortisolisme, vereisen levenslange nabehandeling. Wanneer een platinum met 5-fluorouracil wordt toegevoegd aan immuuntherapie kunnen de gezamenlijke bijwerkingsprofielen leiden tot hogere kosten voor eventuele toxiciteitsmanagement.

<u>Gezondheidsgelijkheid ((health) equity/equitable)</u>
De toekenning van immuuntherapie op basis van biomarkerstatus (CPS of TPS) houdt in dat een deel van de patiëntenpopulatie niet in aanmerking komt voor ICIs. Dit onderscheid betekent in de praktijk dat patiënten met een zeer lage of afwezige PD-L1-expressie in de tumor worden verwezen naar een behandeloptie met een zwaarder bijwerkingenprofiel en hogere behandelintensiteit.
De toediening van met name ICIs vereist specifieke expertise op het gebied van herkenning en management van immuun-gerelateerde bijwerkingen, evenals multidisciplinaire ondersteuning.

<u>Aanvaardbaarheid</u>
Ethische aanvaardbaarheid
In de palliatieve setting is het primaire doel het verlengen van leven met behoud van kwaliteit van leven. Een deel van de patiënten reageert mogelijk niet op de gegeven behandeling, terwijl zij wel de bijwerkingen kunnen ondervinden. De vraag is of het ethisch aanvaardbaar is patiënten bloot te stellen aan deze belasting zonder zeker te weten of zij baat zullen hebben. De mogelijkheid dat er geen respons van de therapie kan zijn zal dan ook met de patiënt besproken moeten worden. Betere predictieve biomarkers zouden deze onzekerheid kunnen verminderen, maar zijn voor hoofd-halstumoren op dit moment niet voor handen. Als er voor een systemische behandeling gekozen werd, dan moet de grens waarbij een behandeling meer kwaad dan goed doet bewaakt worden. Relevante signalen hiervoor zijn een snel verslechterende performance-status, onbeheersbare toxiciteit, afwezigheid van enige tumorrespons na adequate behandelduur, of een situatie waarin de patiënt de behandelbelasting niet langer als proportioneel ervaart ten opzichte van de verwachte baten.

Duurzaamheid
De milieubelasting van de behandelingen verschilt hoofdzakelijk door de intensiteit en duur van de toediening. Het EXTREME-schema genereert door zijn hoge toedieningsfrequentie meer verbruik van infuusmateriaal en meer transportbewegingen dan ICIs, hoewel bij langdurige responsen op immuuntherapie dit verschil gedeeltelijk kan worden genivelleerd. Wat betreft ecotoxiciteit is de uitscheiding van cytotoxische middelen zoals cisplatine en 5-fluorouracil via urine en feces een reëel milieurisico; voor monoklonale antilichamen zoals pembrolizumab, nivolumab en cetuximab wordt een lagere ecotoxicologische belasting verwacht door snellere biologische afbraak, hoewel vergelijkende data ontbreken.

Haalbaarheid

De bijwerkingen van een platinum met 5-fluorouracil, al dan niet in combinatie met cetuximab, zijn voorspelbaarder en de ondersteunende zorg daarvoor zijn in de centra goed ingeburgerd. Door de onvoorspelbaarheid van immuun-gerelateerde bijwerkingen van immuuncheckpointremmers, moeten niet alleen oncologen maar ook verpleegkundigen en spoedartsen de alarmsymptomen herkennen en weten hoe te handelen. Dit vraagt wellicht om andere kennis, handelingen en multidisciplinaire samenwerking dan voor conventionele chemotherapie.

Module 2 – Preventie en behandeling osteoradionecrose

Uitgangsvraag

1. Hoe kan osteoradionecrose voorkomen worden?

Uitgangsvraag 1 omvat de volgende deelvragen:

- Welke preventieve maatregelen dienen voorafgaand aan bestraling genomen te worden?
- Welke preventieve maatregelen dienen na bestraling genomen te worden?

2. Op welke wijze kan osteoradionecrose na radiotherapie behandeld worden?

Aanbevelingen

<u>Aanbeveling-1 (preventie vóór ratiotherapie)</u>

<u>Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies</u>

Momenteel hanteren de meeste hoofd-halscentra in Nederland een kritische drempeldosis van 40 Gy om te bepalen of tanden met een matige of slechte prognose profylactisch verwijderd moeten worden ter preventie van ORN tijdens en na radiotherapie. Deze praktijk is gebaseerd op de publicaties van Schuurhuis (2018) en Spijkervet (2020). Voor deze module is gezocht in de wetenschappelijke literatuur. Er zijn echter geen studies gevonden die voldeden aan de PICO criteria. De richtlijnwerkgroep ziet daarom geen aanleiding om af te wijken van het huidige beleid. Tegelijkertijd biedt de internationale literatuur, alsook de ISOO-MASCC-ASCO-richtlijn, ruimte om op centrumniveau te overwegen 50 Gy als drempeldosis te hanteren.

Aanbevelingen

<u>Eindoordeel</u>: Sterke aanbeveling voor

Preventie vóór radiotherapie

Maak binnen het hoofd-halscentrum duidelijke afspraken over de keuze tussen het handhaven van de bestaande drempeldosis van 40 Gy voor profylactische tandextracties, conform het schema van Schuurhuis (2018), of het conformeren aan de drempeldosis van 50 Gy zoals aanbevolen in de ISOO-MASCC-ASCO-richtlijn.

Voer ter preventie van osteoradionecrose een tandheelkundig focusonderzoek uit.

Maak per patiënt een individuele inschatting rekening houdend met diverse factoren, zoals:

- **Tandheelkundige factoren**: volgens het schema van Schuurhuis (2018).
- **Patiëntfactoren**: hogere leeftijd, hogere BMI, gebruik van steroïden, rookgedrag, mondhygiëne, motivatie en mate van coöperatie, wensen van patiënt.
- **Beschikbare tijd tot de start van de radiotherapie.** Indien wordt gekozen voor extractie(s), voer de tandheelkundige ingreep ruim (minimaal 10 dagen) voor aanvang van radiotherapie uit.
- **Gebruik van chemotherapie.**

Nauw overleg tussen de radiotherapeut en het mondzorgteam is essentieel om een optimaal behandelplan te realiseren, gericht op behoud van een zo goed mogelijke kauwfunctie. Dit mondzorgteam bestaat bij voorkeur uit:

- Een tandarts- maxillofaciale prothetiek (MFP)
- Een mondhygiënist met expertise in hoofd-halsoncologie
- Een MKA-chirurg

Samenwerking tussen deze disciplines biedt de beste kans op een plan dat zowel het risico op osteoradionecrose minimaliseert als de functionele en kwalitatieve uitkomsten voor de patiënt optimaliseert.

Informeer de patiënt over de afweging tussen het minimaliseren van het risico op osteoradionecrose en het behoud van een zo optimaal mogelijke kauwfunctie, zodat in samenspraak met de patiënt een weloverwogen beslissing kan worden genomen (zie ook **Module 10** Prothetisch herstel bij hoofdhals-oncologische behandeling).

Aanbeveling-2 (preventie na radiotherapie)

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De op dit moment beschikbare wetenschappelijke literatuur is niet eenduidig t.a.v. de effectiviteit van interventies gericht op preventie van osteoradionecrose. Er is één studie van Shaw et al (2017) waar in een gerandomiseerde studie is aangetoond dat osteoradionecrose niet wordt vóórkomen indien er preventief HBO behandeling wordt gegeven alvorens extracties uit te voeren. Er is vooral retrospectieve literatuur met zeer zwakke bewijskracht beschikbaar. De werkgroep is van mening dat de systematisch beschreven retrospectieve studies relevante aanknopingspunten beschrijven voor aanbevelingen.

Aanbevelingen

Eindoordeel: Sterke aanbeveling voor

Preventie na radiotherapie

Vraag de dosis van het gebied dat behandeld dient te gaan worden op bij de afdeling radiotherapie waar patiënt behandeld is. In de literatuur wordt een afkapwaarde van 50 Gy genoemd voor een sterk verhoogd risico op ORN.

Probeer bij hoge dosis bestraling (>50Gy) tandextracties zoveel mogelijk te voorkomen, bijvoorbeeld door het gebitselement van een wortelkanaalbehandeling te voorzien en deze te decapiteren.

Opereer zo atraumatisch mogelijk en beperk het aantal extracties in een sessie om wonden de kans te geven in tussenpozen te genezen. Hyperbare zuurstoftherapie (HBO) en het profylactisch toedienen van pentoxyfilline en tocoferol (vitamine E) kunnen worden overwogen.

Adviseer de patiënt geen alcohol of tabak te gebruiken en help de patiënt de mondhygiëne te optimaliseren en zorg voor regelmatige tandheelkundige controle omdat het risico op cariës na radiotherapie in het hoofd-halsgebied sterk verhoogd is.

Bij cariësactiviteit (of een verhoogd risico hierop) worden extra fluoridemaatregelen aanbevolen, waarbij de vorm daarvan (fluoridegel in individuele kappen of hoge dosis fluoride tandpasta) in overleg met de patiënt wordt gekozen.

Maak de reguliere mondzorgverleners van de patiënt attent op de KIMO richtlijn: Extramurale mondzorg tijdens en na kankerbehandeling

Aanbeveling-3 (Behandeling)

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De op dit moment beschikbare wetenschappelijke literatuur is niet eenduidig t.a.v. de effectiviteit van interventies gericht op de behandeling van osteoradionecrose. Er is alleen literatuur met zeer

zwakke bewijskracht beschikbaar. De werkgroep is van mening dat de systematisch beschreven retrospectieve studies relevante aanknopingspunten beschrijven voor aanbevelingen.

Aanbevelingen

Eindoordeel: Sterke aanbeveling voor

Behandeling
Voer een conservatief beleid bij minimale/oppervlakkige osteoradionecrose: verwijdering van kleine sequesters, ondersteuning met antibiotica en goede mondhygiëne en wegnemen van irriterende factoren. Bij osteoradionecrose is chirurgie de eerste optie. Er zijn studies die een positief effect laten zien van medicamenteuze opties (PENTOCLO) of HBO. Echter de bewijskracht van deze studies is laag.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Overwegingen: preventie vóór radiotherapie (PICO 1)

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor PICO 1 is in 2024 systematisch gezocht in de wetenschappelijke literatuur. Er werden echter geen studies gevonden die voldeden aan de PICO criteria.

Dit komt overeen met de conclusie van de op 1 mei 2024 gepubliceerde internationale richtlijn: "Prevention and Management of Osteoradionecrosis in Patients With Head and Neck Cancer Treated With Radiation Therapy: ISOO-MASCC-ASCO Guideline" (Peterson, 2024; Saunders, 2024). Voor de ISOO-MASCC-ASCO-richtlijn is gezocht naar studies waarin volwassen patiënten met hoofd-halskanker werden bestraald met een voorgeschreven tumordosis van minimaal 50 Gy. Bij een voorgeschreven tumordosis van minder dan 50 Gy wordt de dosis op de kaak als beperkt beschouwd, en daarom worden hierover in deze internationale richtlijn geen uitspraken gedaan. Er werden geen gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken geïdentificeerd. Wel zijn diverse retrospectieve studies gevonden met uiteenlopende voorspellende dosimetrische variabelen voor het optreden van osteoradionecrose (ORN). Op basis hiervan concludeerde de ISOO-MASCC-ASCO-richtlijn "*by extrapolating the best available data and incorporating expert consensus*", dat patiënten met een gemiddelde stralingsdosis van 50 Gy of meer op de kaak een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van ORN (Dekker, 2018; Kojima, 2017; Caparrotti, 2017; Chang, 2022; Chang, 2007; Chin, 2024; Chopra, 2011; Dekker, 2020; DeLuke 2022; Liao, 2023; Studer, 2004; Treister, 2022).

In de eerdere Oncoline-richtlijnen "*Mondholte- en orofarynxcarcinoom, Hypofarynxcarcinoom, en Larynxcarcinoom*" werd in het onderdeel Mondzorg het focusonderzoek beschreven conform de studie van Bruins (1998). In deze studie werden de '*Malignancy-related risk factors*' (MRRF) geanalyseerd. Naast bestralingsvelden waarin de tanden een dosis van meer dan 55 Gy zouden ontvangen, werd ook gekeken naar bestralingsvelden met een dosis tussen 40 en 55 Gy. Uit een vervolgstudie van Bruins (1999) bleek dat de deelnemende behandelaren bij de aanbevolen tandheelkundige condities zelfs bij een dosis tussen 40 en 55Gy vaak kozen voor extractie. Deze bevinding sluit beter aan bij de drempeldosis van 40 Gy, zoals gerapporteerd in de studies van Schuurhuis (2018) en Spijkervet (2021).

Er is slechts een beperkt aantal studies beschikbaar die de stralingsdosis op de ORN-specifieke locatie hebben onderzocht (Owosho, 2017; Kubota, 2021; Gomes-Silva, 2021; Iqbal, 2020). Deze studies tonen aan dat de gemiddelde dosis op de locatie voor ORN varieert van 24,4 tot 74,6 Gy, terwijl de maximale dosis varieert van 44,3 tot 80,9 Gy. Een observationele studie uit 2013 (Tsai, 2013) richtte

zich uitsluitend op ORN van graad 4. Daaruit bleek dat de gemiddelde dosis op de ORN-specifieke locatie varieerde van 57 tot 73 Gy.

Deze bevindingen komen overeen met een cohortonderzoek uit 2020 (Patel, 2020), dat de relatie onderzocht tussen de stralingsdosis en de resulterende hypovascularisatie van het bot. Afname van de microvascularisatie blijkt al op te treden bij een stralingsdosis (intensiteits-gemoduleerde radiotherapie (IMRT)) boven de 30 Gy.

Daarnaast hebben enkele studies gekeken naar het dosisvolume in relatie tot het ontstaan van ORN (van Dijk, 2021; Aarup-Kristensen, 2019; Lee, 2022; Yang, 2022; de Felice, 2016). Hoewel deze studies waardevolle inzichten bieden voor de optimalisatie van radiotherapie-planning om het risico op ORN te minimaliseren, verschaffen ze weinig informatie over de exacte drempeldosis voor profylactische tandextracties.

Een hogere drempeldosis kan bijdragen aan het behoud van meer tanden en kiezen gedurende en na radiotherapie. Dit leidt tot een betere kauwfunctie, wat een positief effect heeft op de slikfunctie en de algehele kwaliteit van leven (de Groot, 2019; Parahoo, 2019; Brahm, 2021; Clough, 2018; Kanatas, 2013; Rogers, 2020; Matsuo, 2020; Tonosaki (a), 2021; Tonosaki (b), 2021). Bovendien wordt gesuggereerd dat een betere kauwfunctie kan bijdragen aan een beter gewichtsbehoud (Buurman, 2022; Willemsen, 2020).

De richtlijnwerkgroep constateert dat er een gebrek is aan wetenschappelijk bewijs om de huidige drempeldosis van 40 Gy te verhogen. Echter, uit de internationale literatuur lijkt consensus te bestaan over een drempeldosis van 50 Gy, in ieder geval om de ernstige vormen van ORN te voorkomen. Ook in de ISOO-MASCC-ASCO-richtlijn wordt een drempeldosis van 50 Gy aanbevolen. Bij het ontbreken van overtuigend bewijs is het raadzaam de aanbevelingen van een internationale consensusrichtlijn te volgen. Tegelijkertijd erkent de richtlijnwerkgroep dat er geen bewijs is dat de huidige lokale of nationale praktijk aangepast moet worden.

Het advies van de richtlijnwerkgroep is daarom om op centrumniveau duidelijke afspraken te maken. Daarbij blijft het essentieel om per patiënt een individuele afweging te maken, rekening houdend met factoren zoals hogere leeftijd, hogere body mass index (BMI), gebruik van steroïden, roken, hoge stralingsdosis, concomitante chemotherapie, het bestraalde volume van de onderkaak en de maximale doseringen in de nabijheid van het bot (stralingsvelden), hyperfractionering, gebruik van stralingsimplantaatbronnen in de nabijheid van het bot en gecombineerde interstitiële en externe bundelbestraling (Spijkervet, 2019). Een nauwe samenwerking tussen de radiotherapeut en het mondzorgteam, bij voorkeur bestaande uit een tandarts-maxillofaciale prothetiek (MFP), een mondhygiënist met ervaring in de hoofd-halsoncologie en mondziekten, kaak- en aangezichtschirurg, maakt het mogelijk om in samenspraak met de patiënt een optimaal behandelplan op te stellen, gericht op behoud van een zo goed mogelijke kauwfunctie.

<u>Welke preventieve maatregelen dienen voorafgaand aan bestraling genomen te worden, naast de tandextractie(s)?</u>

Vanuit het systematische literatuuronderzoek voor PICO 2 uit 2022 werd er óók enige data gevonden voor aanvullende preventieve opties naast tandextractie vóór radiotherapie. Er was tot op dat moment echter onvoldoende bewijs om te kunnen stellen welke interventie beter werkt om osteoradionecrose te voorkomen bij volwassenen die radiotherapie in het hoofd-halsgebied krijgen.

Er werden vijf onderzoeken geïdentificeerd die de deelvraag in theorie konden beantwoorden, met in totaal 342 volwassen patiënten. In alle vijf de onderzoeken was echter sprake van een hoog risico op

bias. De onderzoeken evalueerden drie typen interventies die mogelijk het risico op ORN kunnen verminderen. Voorafgaand aan de radiotherapie betreft dit:

- Het gebruik van bloedplaatjesrijk plasma in de extractie-alveoles van profylactisch verwijderde gezonde onderkaakmolaren voorafgaand aan radiotherapie (één onderzoek, 44 deelnemers; geen bewijs voor een verschil, bewijs met zeer lage zekerheid).

Bijwerkingen van de verschillende interventies werden niet duidelijk gerapporteerd of waren niet van groot belang.

De werkgroep is van mening dat, op basis van het anno 2022 beschikbare bewijs over preventieve interventies ter voorkoming van ORN geen, op literatuur gebaseerde, aanbeveling gegeven kan worden. De onderzochte interventies in de zorgvuldig geselecteerde literatuur lopen sterk uiteen, de onderzochte groepen zijn klein en de jaartallen van de studies lopen sterk uiteen. Door bijvoorbeeld het verbeteren van de bestralingstechnieken (IMRT) in afgelopen decennia en het verbeteren van de mondzorg voor patiënten is het risico op ORN zeer waarschijnlijk mede afgenomen (Liao 2021). Over het algemeen is er meer literatuur beschikbaar over het voorkómen van ORN na radiotherapie, door bijvoorbeeld HBO, dan over preventieve maatregelen voor start van de radiotherapie. Door het ontbreken van studies met voldoende bewijskracht heeft de werkgroep gemeend gebruik te moeten maken van de voorhanden zijnde systematische reviews en meta- analyses in de literatuur. Dit om toch overwegingen mee te geven t.a.v. deze lastige materie.

Eén preventieve maatregel voorafgaand aan radiotherapie is om een dentaal focusonderzoek te laten uitvoeren door een mondzorgteam. Hierbij zal naast extractie-advies ook aandacht besteed worden aan het optimaliseren van de mondhygiëne (Dumoulin, 2021; Beaumont, 2021). Een optimale mondhygiëne is nodig omdat het risico op cariës na radiotherapie in het hoofd-halsgebied sterk verhoogd is (Moore, 2020).
Als er besloten wordt dat er extracties voor het starten van de radiotherapie dienen plaats te vinden, is het aan te raden het tijdsinterval van extracties tot start radiotherapie te maximaliseren, rekening houdend met tijdige start oncologische behandeling. In de literatuur wordt geen bewijs geleverd wat de minimale termijn moet zijn. Het lijkt de werkgroep verantwoord dat hiervoor een termijn van minimaal 10 dagen aangehouden wordt. Indien patiënt een chirurgische behandeling van de tumor moet ondergaan is het gelijktijdig uitvoeren van de extracties wenselijk om het genezingsinterval tot start van de adjuvante radiotherapie optimaal te benutten. Ook kan dit goed tijdens een kijkoperatie onder narcose voorafgaande aan primaire radiotherapie gebeuren. De extracties dienen zo atraumatisch mogelijk te worden uitgevoerd, om beschadiging van bot te voorkomen. (Lajolo, 2020; Lajolo,2021).

<u>Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun naasten en/of verzorgers)</u>
Het verwijderen van tanden en kiezen ter voorbereiding op bestraling vormt veelal de eerste ingrijpende fase van zorg binnen het behandeltraject van hoofd-halskanker.
Profylactisch tandverlies bij patiënten met hoofd-halskanker heeft een aanzienlijke impact op hun vermogen om te eten en spreken, evenals op hun sociale en intieme leven. Patiënten die worden behandeld met primaire radiotherapie ervaren dat de periode tussen het informeren over de noodzaak van tandheelkundige extracties en de daadwerkelijke extracties kort is (Parahoo, 2019). Zij geven aan dat hun informatiebehoeften over het verwijderen van tanden en kiezen voorafgaand aan de bestraling onvoldoende worden geadresseerd en dat de keuzemogelijkheden beperkt zijn. Deze negatieve ervaringen worden versterkt wanneer ‘gezonde’, asymptomatische tanden worden verwijderd die niet in de directe omgeving van de kanker liggen (Clough, 2018). Op individueel niveau hebben patiënten professionele ondersteuning nodig om de uitdagingen van tandheelkundige behandelingen, waaronder extracties, te kunnen aangaan (Brahm, 2021). Ook na de hoofd-halsoncologische behandeling blijven patiënten regelmatig kauwproblemen en problemen met de dentale gezondheid rapporteren (Kanatas, 2013; Rogers, 2020).

Patiënten zijn afhankelijk van de informatie en expertise van (mondzorg)professionals om weloverwogen beslissingen te kunnen nemen. Het is daarom van belang dat deze informatie wordt verstrekt door een tandarts-MFP in samenwerking met een mondhygiënist met expertise in de hoofd-halskanker. Deze mondzorgverleners wegen niet alleen de tandheelkundige factoren mee, maar ook de motivatie van patiënt voor tandheelkundige zorg en de mate waarin de patiënt in staat is een goede mondhygiëne te handhaven.

Kosten (middelenbeslag)

Nauw overleg tussen de radiotherapeut en het mondzorgteam is cruciaal om, waar mogelijk, meer tanden en kiezen te behouden. Dit leidt niet alleen tot behoud van de kauwfunctie, maar ook tot kostenbesparingen, aangezien er minder extracties nodig zijn en er minder vaak prothetisch herstel plaats hoeft te vinden. De kosten voor tandheelkundige behandelingen die gericht zijn op het ontstekingsvrij maken voorafgaand aan de bestraling vallen onder de bijzondere tandheelkunde, zoals beschreven in artikel 2.7 lid 1c van Besluit zorgverzekering: *Medisch gecompromitteerde verzekerden*. Het daaropvolgende herstel van de tandheelkundige functie valt eveneens onder de bijzondere tandheelkunde en komt daardoor niet voor rekening van de patiënt.

Het behoud van tanden en kiezen kan echter wel leiden tot extra kosten na het herstel van de tandheelkundige functie. Het gezond houden van tanden en kiezen in een kwetsbare mond na bestraling vereist doorgaans om intensievere begeleiding door de mondhygiënist en tandarts. Deze kosten worden niet automatisch vergoed vanuit de basisverzekering en komen vaak voor eigen rekening van de patiënt of worden gedekt via een aanvullende tandartsverzekering.

Aanvaardbaarheid

Om een effectief overleg tussen de radiotherapeut en het mondzorgteam te realiseren, zijn korte communicatielijnen tussen deze professionals essentieel. Bij voorkeur vindt dit overleg plaats tussen de radiotherapeut en een tandarts-MFP. In verschillende hoofd-halscentra in Nederland is dit al bestaand beleid, waarmee de uitvoerbaarheid van een dergelijke aanpak is aangetoond. Daarnaast wijkt het hanteren van een kritische drempeldosis van 40 Gy niet af van het huidige beleid. De ISOO-MASCC-ASCO-richtlijn biedt bovendien ruimte om de drempeldosis te verhogen tot 50 Gy.

Ethische aanvaardbaarheid

De interventie lijkt wel aanvaardbaar voor de betrokkenen. De werkgroep voorziet vooralsnog geen ethische bezwaren. De zorg wordt op de meeste hoofd-halscentra al conform deze module geleverd. Wel moet besluitvorming soms in zo'n kort tijdsbestek plaatsvinden dat de haalbaarheid van een volledig informed consent soms onder druk komt te staan.

Duurzaamheid

De interventie heeft naar verwachting gelijke milieu-impact ten opzichte van de huidige zorg. De werkgroep/het cluster is van mening dat de milieu-impact geen doorslaggevende rol speelt in de richting van de aanbeveling.

Overwegingen: preventie na radiotherapie (PICO 2)

Welke preventieve maatregelen dienen na bestraling genomen te worden?

Indien patiënt reeds bestraald is en er tandextracties of andere invasieve ingrepen aan de kaak moeten plaatsvinden is het advies om het risico op ORN vooraf in te schatten en is het raadzaam met een aantal variabelen rekening te houden. Dit is dus een andere situatie dan overweging tot preventieve interventies voorafgaande aan de radiotherapie (zoals in PICO 1 beschreven):

(1) de dosis van het gebied dat behandeld dient te gaan worden op te vragen bij de afdeling radiotherapie waar patiënt behandeld is. In de literatuur wordt een afkapwaarde van 50 Gy genoemd voor een sterk verhoogd risico op ORN.

(2) de locatie van het bestraalde tumorgebied; bij bestraling van mondholte- en orofarynxtumoren die tegen de mandibula aan gelegen zijn, zal de dosis op de mandibula, en daarmee ook het risico op ORN, hoger zijn dan voor andere (sub)sites in het hoofd-halsgebied . De lip en tong zijn uitzonderingen, hierbij kan de dosis op de mandibula soms lager gehouden worden (Liao, 2021).
(3) het betrokken zijn van de mandibula tijdens primaire chirurgie wordt tevens als risico factor benoemd (Curi, 1997; Liao, 2021; Beaumont, 2021).
(4) het tijdsinterval van laatste bestraling tot behandeling wordt als onafhankelijke voorspellende factor genoemd. Mogelijk is het uitvoeren van extracties binnen de eerste zes maanden minder risicovol omdat de nadelige effecten van radiotherapie nog niet volledig zijn opgetreden.
(5) Probeer bij hoge dosis bestraling (>50Gy) tandextracties zoveel mogelijk te voorkomen, bijvoorbeeld door het gebitselement van een wortelkanaalbehandeling te voorzien en deze te decapiteren.
(6) opereer zo atraumatisch mogelijk en beperk het aantal extracties in een sessie om wonden de kans te geven in tussenpozen te genezen,
(7) adviseer de patiënt geen alcohol of tabak te gebruiken en ondersteun zo nodig optimalisatie van de mondhygiëne.

Het is in de praktijk goed gebruik om bij een dosis van > 50Gy in een gebied waar dento-alveolaire chirurgie nodig is, naast de eerder genoemde preventieve maatregelen, aanvullend hyperbare zuurstoftherapie (HBO) te geven ter preventie van ORN. Er is gekeken naar de literatuur na de start van IMRT bestralingstechnieken omdat dit de incidentie van het ontstaan van ORN drastisch heeft verlaagd (Frankart, 2021). Het gebruik van perioperatieve hyperbare zuurstoftherapie (HBO) al dan niet in combinatie met antibiotica na tandheelkundige extracties of vóór plaatsing van tandheelkundige implantaten (drie onderzoeken, 244 deelnemers; geen bewijs voor een verschil; bewijs met zeer lage zekerheid). De enige gerandomiseerde fase 3 studie die uitgevoerd is naar het voorkomen van ORN na radiotherapie in het hoofd-hals gebied in relatie tot dento-alveolaire (DA) chirurgie is de HOPON trial uit 2019 (Shaw, 2019). In deze studie werden de patiënten gerandomiseerd in een arm met standaard regime (chloorhexidine, antibiotica) rondom DA chirurgie en de andere arm waarbij het standaard regime werd aangevuld met HBO (20 sessies voor DA chirurgie aangevuld met-10 sessies na DA chirurgie). De incidentie van ORN in de hele studiegroep, met een vooraf ingeschat hoog risico op ORN, was 6%. Er werd geen verschil gevonden in de incidentie in beide studiegroepen. Patiënten in de HBO arm hadden minder acute symptomen (pijn, zwelling, trismus) rondom behandeling echter het er werd geen verschil gevonden in pijn op de lange termijn of in QoL.

In de recente literatuur wordt het profylactisch toedienen van pentoxyfilline en tocoferol (vitamine E) als mogelijkheid beschreven om ORN te voorkomen bij tandextracties (Samani, 2022). Het betreft hier echter een retrospectieve studie met een klein aantal events. Derhalve is het moeilijk om over de effectiviteit hiervan een uitspraak over te doen.

<u>Op welke wijze kan osteoradionecrose na radiotherapie behandeld worden?</u>

Het ontstaan van radiatieschade na radiotherapie is dosis afhankelijk. Hoe hoger de dosis hoe groter het risico op het ontstaan van ORN. Het gebruik van IMRT heeft het risico op ORN duidelijk verbeterd. Er zijn verschillende interventies onderzocht gericht op het behandelen van ORN na radiotherapie in het hoofd-halsgebied. In de literatuur lijkt consensus te zijn dat ORN ingedeeld dient worden naar ernst, in casu de uitbreiding van het aangedane bot. De minst ernstige ORN wordt bij voorkeur conservatief behandeld middels spoelmiddelen en verwijderen van oppervlakkige sequesters. Bij ernstigere ORN wordt meestal chirurgisch necrotisch bot en sequesters verwijderd en de mucosa gesloten om herstel te bevorderen en verergering van ORN te voorkomen uitgevoerd (Camolesi,

2021). Naast een chirurgische benadering zijn er ook niet-chirurgische behandelingen onderzocht zoals HBO en medicamenteuze interventies als antibiotica en pentoxifylline en tocoferol (PENTO).

De ORN96 trial van Annane uit 2004 is de eerste prospectieve trial voor de behandeling van ORN met blootliggend bot met HBO na de invoering van 3D conformal radiotherapy. Er werd geen voordeel gevonden voor HBO ten opzichte van placebo in deze studie. In 2021 werden de data van de DAHANCA-21 en NWHHT2009-1 tezamen geanalyseerd. Beiden zijn gerandomiseerde gecontroleerde trials voor het vergelijken van chirurgie gecombineerd met HBO vs. enkel chirurgie bij de behandeling van ORN. In de groep waarbij chirurgie werd gecombineerd herstelde 70% van de patiënten tegenover 51% van de patiënten die alleen chirurgische behandeling ondergingen. Het herstel was onafhankelijk van de ernst van de ORN en het tabaksgebruik. Het verschil tussen beide groepen was statistisch niet significant. Door een lage incidentie van ORN werd met 114 inclusies de power niet behaald waardoor verwacht wordt dat de gevonden trend van beter herstel van ORN in de chirurgie mét HBO groep bij grotere inclusie mogelijk wel significant zou zijn geweest. (Forner, 2022).

In een systematische review en meta-analyse uit 2019 (Kolokythas et al) werd het gebruik van PENTO bekeken. Er lijkt een positief effect op genezing op te treden, ook bij patiënten die refractair zijn bij alle andere behandelingen. Echter de schema's en dosis waarin medicatie werden voorgeschreven alsmede de combinatie met chirurgie verschillen dermate dat er geconcludeerd kan worden dat prospectieve (multicenter) studies vereist zijn om over de waarde van PENTO bij de behandeling van ORN een uitspraak te kunnen doen. In 2021 verscheen een systematische review van Camolesi et al. waarin werd gekeken naar medicamenteuze behandelingen bij ORN. Uit de resultaten werd geconcludeerd dat gecombineerd chirurgische en farmacologische behandeling (PENTOCLO) mogelijk de beste kans op herstel geeft. Ook hier zijn prospectieve studies nodig om deze conclusie te bevestigen.

Over het algemeen kunnen we vanuit de bekende literatuur tot op heden concluderen dat bij lichte tot matige ORN een meer conservatieve aanpak mogelijk is. Echter chirurgie blijft de belangrijkste behandelmodaliteit. Waarschijnlijk is chirurgie in combinatie met HBO en PENTO nog succesvoller. Hiervoor zijn echter prospectieve gerandomiseerde studies nodig.

Classificatie osteoradionecrose

De werkgroep is van mening dat een uniforme classificatie van ORN wenselijk is. De werkgroep suggereert daarom om de gemodificeerde classificatie van Notani te gebruiken, zoals beschreven in Shaw (2017). Hierbij worden 3 niveaus onderscheiden van ORN in de onderkaak (1=ORN beperkt tot alveolaire bot, 2= ORN in bot boven de canalis mandibularis, 3=ORN voorbij de canalis mandibularis) waarbij volgens Shaw kleine botdehiscenties van kleiner dan 20mm2 niet als ORN beschouwd zouden moeten worden.

<u>Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun naasten en/of verzorgers)</u>

De meeste patiënten zullen de best mogelijke oncologische behandeling wensen met het behoud van zoveel mogelijk eigen tanden. Door gedeelde besluitvorming kan de patiënt een weloverwogen keuze maken in het extractiebeleid samen met het behandelteam waarbij risico's kunnen worden ingecalculeerd.

<u>Kosten (middelenbeslag)</u>

De werkgroep heeft geen literatuur over kosten-baten of kosteneffectiviteit gevonden. Er zijn twee aspecten aan het middelenbeslag:

- Kosten voor de patiënt. Zie onder "Kosten (middelenbeslag) PICO 1"
- Kosten voor de maatschappij. Behandeling, zoals medicatie of HBO en opname, reconstructie en revalidatie, brengt veel kosten met zich mee.

De werkgroep is zich bewust van de kosten van zowel preventieve maatregelen als behandeling, maar heeft dit aspect niet meegewogen bij het formuleren van de aanbevelingen.

Aanvaardbaarheid

De werkgroep ziet geen belangrijke belemmeringen voor aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie van de aanbevelingen in deze richtlijnmodule. De aanbevelingen betreffen op dit moment gangbare zorg.

Ethische aanvaardbaarheid

Tekst: De interventie lijkt wel aanvaardbaar voor de betrokkenen. De werkgroep voorziet geen ethische bezwaren. De zorg wordt op de meeste hoofd-halscentra al conform deze module geleverd

Duurzaamheid

De interventie heeft naar verwachting gelijke milieu-impact ten opzichte van de huidige zorg. De werkgroep/het cluster is van mening dat de milieu-impact geen doorslaggevende rol speelt in de richting van de aanbeveling.

Module 3 – Behandeling T2 larynxtumoren

Uitgangsvraag

Hoe worden patiënten met een T2M0 larynxcarcinoom, ongeacht het N-stadium, behandeld?

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er zijn geen gerandomiseerde vergelijkende studies voorhanden die antwoord geven op de vraag wat de beste behandeling voor patiënten met een cT2 larynxcarcinoom is. Er is de meeste ervaring met locoregionale radiotherapie, waarbij deze behandeling ook in ieder hoofd-hals oncologisch centrum gegeven kan worden. Hoewel in geselecteerde casussen partiele laryngectomie mogelijk zou kunnen zijn, is hier nog weinig ervaring mee in Nederland en is deze behandeling niet in ieder hoofd-hals oncologisch centrum beschikbaar. Het advies van de werkgroep is dan ook om partiele larynxchirurgie voor cT2 larynxcarcinoom uitsluitend in studieverband uit te voeren danwel te overwegen bij voldoende expertise in het desbetreffende centrum.

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling voor

Behandel patiënten met een cT2 larynxcarcinoom met een larynxsparende behandeling. De standaardbehandeling is radiotherapie maar overweeg larynxsparende chirurgie als aan bepaalde selectiecriteria wordt voldaan. Bespreek de behandelmogelijkheden en de bijbehorende voor- en nadelen met de patiënt. Bied de patiënt de mogelijkheid om voorkeuren, behoeften en omstandigheden te laten vertellen. Weeg dit samen met de patiënt af in de besluitvorming voor het kiezen van een behandeling of zorg die bij de patiënt past. Verwijs zo nodig naar een behandelcentrum dat voldoende ervaring heeft met larynxsparende chirurgie.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Er konden geen gerandomiseerde studies of systematische literatuuronderzoeken met gerandomiseerde studies worden geselecteerd voor in de literatuuranalyse, omdat er geen enkele studie voldeed aan de selectiecriteria.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs kon niet worden vastgesteld, omdat er geen enkele studie voldeed aan de selectiecriteria. De literatuur die aanvullend in de overwegingen wordt besproken is niet formeel beoordeeld met GRADE.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Voor patiënten zijn een goed oncologisch resultaat met goede functionele uitkomst belangrijk. De effecten van radiotherapie zijn goed bekend, waar de functionele uitkomsten na partiele larynxchirurgie minder duidelijk zijn. De kans op functionele larynxpreservatie is wellicht groter na partiele larynxchirurgie, mits de functie na partiele larynxchirurgie vergelijkbaar is met radiotherapie. Om vergelijkbare redenen als beschreven in module 3.5.2.

Kostenaspecten

Er zijn geen studies die de kosten van partiele larynxchirurgie beschreven in vergelijking tot radiotherapie. De werkgroep kan om die reden geen harde uitspraak doen over de kostenaspecten. Wel kan gesteld worden, dat een chirurgische behandeling slechts een eenmalige ingreep is vergeleken met een bestralingsbehandeling van minstens 5 weken, waardoor te verwachten valt dat patiënten meer maatschappelijke kosten maken met een radiotherapie behandeling (o.a. ziekteverzuim, reisbewegingen).

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Er worden geen problemen verwacht in de toegankelijkheid van de interventie. In Nederland heeft iedereen toegang tot dezelfde zorg.

Aanvaardbaarheid:

Tot op heden is radiotherapie de standaardbehandeling in Nederland. Partiele larynxchirurgie wordt slechts in enkele hoofd-hals oncologische centra aangeboden, waar radiotherapie in alle hoofd-hals oncologische centra wordt aangeboden. Uit “single modality” studies en uit decennia aan klinische ervaring blijkt echter dat beide modaliteiten, mits de indicatiestelling op een juiste manier gebeurt, aanvaardbaar zijn en veelvuldig worden toegepast.

Duurzaamheid

Duurzaamheid speelt geen rol in de keuze tussen partiële larynxchirurgie of radiotherapie.

Haalbaarheid

Beide behandelmodaliteiten zijn haalbaar. Chirurgie wordt slechts in enkele centra in Nederland aangeboden.

Startpagina richtlijn Hoofd-halsparagangliomen (HHPGL)

Deze richtlijn valt onder het cluster Hoofd-halstumoren.

Waar gaat deze richtlijn over?
Beschrijf hier het onderwerp van de richtlijn. Geef specifieke thema's (diagnostiek, therapieën, revalidatie, organisatie van zorg) per bullet. Geef per bullet heel beknopt aan waar de aanbevelingen betrekking op hebben.

Deze richtlijn gaat over de diagnostiek en behandeling van Hoofd-halsparagangliomen (HHPGL). De volgende onderwerpen worden besproken:

- Diagnostiek: radiologische, genetische en endocrinologische diagnostiek.
- Behandeling: wait-en-scanbeleid, chirurgische resectie/debulking en (stereotactische) bestraling van HHPGL.
- Kwaliteit van leven: het in kaart brengen van kwaliteit van leven

Wat is er nieuw in 2026?
Door middel van het cyclische onderhoud in het cluster Hoofd-Halstumoren werd er één nieuwe en één herziende module toegevoegd aan de richtlijn. De nieuwe module bevat aanbevelingen over het in kaart brengen van de kwaliteit van leven van de patiënt. De herziende module bevat aanbevelingen over surveillance bij pathogene SDHx kiembaanvariant.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?
Deze richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met (verdenking op) Hoofd-halsparagangliomen.

Voor patiënten
Hoofd-/halsparagangliomen (HHPGL) komen relatief weinig voor. Ze groeien rondom precaire structuren, zoals zenuwen en (grote) bloedvaten. Dit maakt behandeling van deze, veelal goedaardige, tumoren lastig. De meest voorkomende hoofd-/hals paragangliomen worden caroticum-tumoren genoemd. Deze ontstaan in de splitsing van de grote halsslagader. De tweede grootste groep worden jugulotympanicum-tumoren genoemd. Deze komen voor van het middenoor tot in de schedelbasis. De derde groep heten de -vagale tumoren. Ze groeien rondom de nervus vagus. Dit is een zenuw die betrokken is bij onder andere de ademhaling, stembanden en het hartritme.

In een deel (25 tot 56%) van de gevallen zijn de HHPGL-tumoren onderdeel van genetisch overerfbare aandoeningen. Ze kunnen op meerdere plaatsen in het hoofd voorkomen. Soms komen de tumoren ook op andere plekken in het lichaam voor, zoals in de borst, buik of het bekken. HHPGL kunnen zich ook op jongere leeftijd openbaren.

Deze richtlijn gaat over de diagnostiek en de behandeling (radiotherapie, chirurgie, afwachtend beleid) van HHPGL. Zie ook de patiëntensamenvatting en www.paragangliomen.nl.

Op Thuisarts.nl staat informatie in begrijpelijke taal voor mensen die (misschien) een hoofd-halsparagangliоom hebben:

- Hoofd-halsparagangliomen

Toepassen
Bij de richtlijn zijn vier stroomschema's gemaakt (zie het kopje 'toepassen' bij de aanverwante producten.)

Indien u informatie zoekt over feochromocytomen of extra adrenale paragangliomen verwijzen we naar de ES richtlijn.

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied. De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de internisten, radiologen, radiotherapeuten, klinisch genetici, patiëntenvereniging en de vereniging voor klinisch genetische laboratoriumdiagnostiek.

Modulair onderhoud

Vanaf eind 2024 wordt de richtlijn modulair herzien door het cluster Hoofd-halstumoren. Onder de tab 'verantwoording' staat beschreven welke organisaties uit het cluster betrokken waren bij herziening/ontwikkeling van de betreffende module.
Meer informatie over werken in clusters en modulair onderhoud vindt u hier.

Module 4 – Kwaliteit van leven bij HHPGL

Uitgangsvraag

Hoe dienen kwaliteit van leven metingen uitgevoerd te worden bij patiënten met hoofd-halsparagangliomen?

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Symptomatologie correleert niet uniform met kwaliteit van leven. De werkgroep weegt mee dat in de beschikbare literatuur kwaliteit van leven beperkingen en symptoomlast op meerdere domeinen voorkomen en klinisch relevant kunnen zijn voor keuze van beleid en ondersteunende zorg, terwijl de nadelen vooral logistiek en patiëntbelasting betreffen en doorgaans beperkt zijn. Het gebruik van gestructureerde vragenlijsten kan inzichtelijk zijn in de beperkingen die de patiënt ervaart. Om de kwaliteit van leven bij patiënten met HNPGL te kunnen optimaliseren gedurende de behandelrelatie, is het nodig de kwaliteit van leven te meten. Gezien de perioden waarop metingen moeten plaatsvinden in de genoemde literatuur niet uniform is, is op basis van consensus gekozen voor (potentieel) klinisch relevante meetmomenten.

Eindoordeel:

Er is een sterke aanbeveling voor het regelmatig en systematisch meten van kwaliteit van leven bij patiënten met HNPGL of risico hierop.

Meet en bespreek de kwaliteit van leven op tenminste de volgende momenten: bij diagnose, <1mnd vóór een interventie, en ongeveer 1 jaar ná een interventie. Meet de kwaliteit van leven tenminste iedere 5 jaar. Meet de kwaliteit van leven bij klinisch relevante verandering (e.g., verandering van symptomatologie of tumorprogressie/classificatie)

Aanbeveling-2

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De gebruikte kwaliteit van leven vragenlijsten dienen voldoende specifiek te zijn om de unieke klachten en zorgen van patiënten met hoofd-halsparagangliomen te identificeren en responsief genoeg om klinisch relevante veranderingen te detecteren. Een ziekte-specifieke vragenlijst heeft naar verwachting een hogere sensitiviteit en responsiviteit en kan de invullast beperken in vergelijking met een combinatie van generieke en domeinspecifieke vragenlijsten. Hoofd-halsparagangliomen laten over verschillende domeinen verlies van kwaliteit van leven zien. Daarom heeft een ziekte-specifieke kwaliteit van leven vragenlijst de voorkeur wanneer deze beschikbaar en gevalideerd is.

Totdat een gevalideerde ziekte-specifieke kwaliteit van leven vragenlijst beschikbaar is, wordt geadviseerd gebruik te maken van een generieke vragenlijst, aangevuld met domeinspecifieke vragenlijsten afhankelijk van de klachtenpresentatie.

Eindoordeel:

Er is een sterke aanbeveling voor het gebruik van een ziekte-specifieke kwaliteit van leven vragenlijst voor patiënten met hoofd-halsparagangliomen.
In afwezigheid hiervan: zwakke aanbeveling voor gebruik van een generieke vragenlijst, aangevuld met domeinspecifieke vragenlijsten op indicatie.

Gebruik bij voorkeur een gevalideerde ziekte-specifieke kwaliteit van leven vragenlijst voor patiënten met hoofd-halsparagangliomen.

Gebruik, indien een ziekte-specifieke vragenlijst niet beschikbaar is, de generieke EORTC QLQ-C30.

Vul op indicatie de generieke vragenlijst aan met domeinspecifieke vragenlijsten, afhankelijk van de klachten:

- algemeen hoofd-hals: EORTC QLQ-H&N43
- evenwicht: Dizziness Handicap Inventory
- stem: Voice Handicap Index
- slikken: EAT-10
- faciale parese: FACE-Q
- vermoeidheid: Multidimensional Fatigue Inventory-20
- angst en stemmingsklachten: Hospital Anxiety and Depression Scale

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Het systematisch meten van KvL en patiënt gerapporteerde uitkomsten (PROMs) bij patiënten met HNPGL kan bijdragen aan (1) beter signaleren van klachten die niet altijd direct uit de anamnese of objectieve functietesten naar voren komen, (2) gerichte begeleiding of verwijzing, en (3) betere gezamenlijke besluitvorming over de behandelstrategie. In de geïncludeerde studies wordt KvL-belang vooral zichtbaar doordat patiënten met HNPGL op meerdere generieke en symptoom specifieke domeinen beperkingen rapporteren: met name (mentale) vermoeidheid, angst/depressieve klachten, slaap, gehoor, dysfonie en dysfagie. Subgroepen met relatief lagere KvL-scores of hogere symptoomlast betreffen o.a. patiënten met hogere Shamblin klasse, spraak-/slikklachten, en patiënten na of rond interventies. Het bewijs rondom interventies is variabel en methodologisch niet sterk genoeg om hier eenduidige conclusies uit te trekken. Daarnaast is de timing van het meten van kwaliteit van leven niet uniform in de geïncludeerde studies. Er zal een balans gezocht moeten worden tussen klinisch toegevoegde waarde en uitvoerlast.
Nadelen van routinematig meten zijn met name uitvoeringslast (tijd, administratieve belasting), belasting voor patiënten (vragenlijstmomenten, emotionele belasting bij confrontatie met klachten), en het risico op 'meten zonder opvolging' (geen actie op afwijkende scores). Er is geen ziekte-specifieke KvL-vragenlijst voor HNPGL; instrumentkeuze vraagt daarom een combinatie van generieke KvL en symptoomspecifieke PROMs.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs is niet beoordeeld vanwege de aard van de beschrijvende onderzoeksvraag.

Table 3 Overview of the available quality of life data in the literature

Study	Tumor	Details of the population or treatment
Canu, 2025	Multipele hoofd-halsparagangliomen	Groep A: geopereerde paragangliomen Groep B: wait and scan paragangliomen
Bresser, 2025	Multipele hoofd-halsparagangliomen	Nieuw gediagnosticeerde en patienten in follow-up. Stratificatie op basis van SDHx dragerschap, onafhankelijk van de aanwezigheid van een tumor.
Molina-Romero, 2024	Jugulotympane paragangliomen	Bestraald middels Gamma Knife radiotherapie

Ehret, 2020	Jugulotympane paragangliomen	Bestraald middels CyberKnife radiotherapie
Hebb, 2020	Jugulotympane paragangliomen	1) Wait and scan; 2) stereotactische radiotherapie; 3) stereotactische radiotherapie gecombineerd met chirurgie.
García-Alva, 2019	Caroticum paragangliomen	Voorafgaand aan resectie
Patel, 2019	Jugulotympane paragangliomen	Bestraald middels stereotactische radiotherapie
Galland-Girodet, 2014	Multipele hoofd-halsparagangliomen	Bestraald middels stereotactische radiotherapie
Van Hulsteijn, 2013	Multipele hoofd-halsparagangliomen	Verschillende hoofd-halsparagangliomen en SDHx dragers
Havekes, 2012	Multipele hoofd-halsparagangliomen	Verschillende hoofd-hals paragangliomen
Havekes, 2008	Multipele hoofd-halsparagangliomen	Verschillende hoofd-halsparagangliomen
Henzel, 2007	Jugulotympane paragangliomen	Bestraald middels stereotactische radiotherapie

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Voor patiënten met HNPGL zijn uitkomsten zoals functioneren in het dagelijks leven, energie/vermoeidheid, emotioneel welbevinden (angst/depressieve klachten), en functie specifieke domeinen (gehoor, stem en slikken) vaak bepalend voor ervaren KvL. De (relatief) lagere scores op generieke KvL-domeinen bij bepaalde subgroepen en de variatie in stem-/slikklachten ondersteunen dat patiënten verschillen in wat zij als grootste last ervaren en dus ook in welke domeinen gemonitord moet worden. De werkgroep vindt het daarom wenselijk dat KvL-meting niet uitsluitend generiek is, maar aansluit bij individuele klachten en behandelcontext.

Kostenaspecten

Er zijn geen kosten-effectiviteitsstudies gevonden over routinematige KvL/PROM-monitoring bij HNPGL. De directe kosten bestaan uit implementatie en afname (digitale vragenlijsten/EPD-koppeling, tijd van zorgverleners) en eventuele vervolgzorg bij gesignaleerde problematiek. Verwacht wordt dat de additionele kosten beperkt zijn.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Om de gelijkheid van representatie van subgroepen te bevorderen wordt geadviseerd om zowel een digitaal als fysieke afname aan te bieden.

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

Niet van toepassing.

Duurzaamheid

Duurzaamheidsaspecten spelen geen significante rol in deze module.

Haalbaarheid

Routinematige KvL/PROM-monitoring is haalbaar, omdat generieke KvL-instrumenten (bijv. SF-36/SF-12, EORTC QLQ-C30, EQ-5D) en symptoom specifieke PROMs (bijv. HADS, vermoeidheidsvragenlijsten, VHI, dysfagie-instrumenten, gehoor/duizeligheid/tinnitusvragenlijsten) reeds beschikbaar en breed gebruikt zijn. Implementatie vraagt wel structurele inbedding (keuze instrumenten set, vaste meetmomenten, logistiek van afname en scoring, en afspraken over interpretatie en verwijzing). De werkgroep acht dit het best uitvoerbaar binnen multidisciplinaire follow-up, bij voorkeur in of in nauwe samenwerking met een expertisecentrum.

Module 5 – Surveillance bij pathogene SDHx kiembaanvariant bij HHPGL

Uitgangsvraag

Hoe dient de surveillance vormgegeven te worden bij personen met een pathogene kiembaanvariant in een van de SDHx-genen?

- Vanaf welke leeftijd? (Onderscheid tussen kinderen en volwassenen)
- Voor welke genen? (SDHA versus SDHx overig)

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De internationale consensus uit 2021 m.b.t. tumor surveillance bij SDHx dragers berust hoofdzakelijk op expert opinion (Amar, 2021). De actuele aanbevelingen zijn gebaseerd op de adviezen uit deze richtlijn. Bij volwassenen bestaat de initiële screening uit een consult endocrinologie en KNO (inclusief anamnese en lichamelijk onderzoek), bloeddrukmeting (bij voorkeur 24 uurs ambulante bloeddrukmeting) het meten van plasma (of 24u urine) metanefrine en normetanefrine en een MRI hoofd, hals, thorax, abdomen en bekken, bij voorkeur in combinatie met een octreotide-PET-CT (alternatieven: FDOPA of FDG). In het laatste geval kan een MRI thorax achterwege blijven. Bij negatieve initiële screening volgt follow-up middels jaarlijks anamnese, bloeddruk en metanefrines en twee- tot driejaarlijks MRI hoofd, hals, thorax, abdomen en bekken. Bij kinderen (<18 jaar) is de initiële screening hetzelfde als bij volwassenen, maar dan GEEN PET-CT. De follow-up bestaat uit jaarlijks anamnese en bloeddruk, tweejaarlijks metanefrines en twee- tot driejaarlijks MRI hoofd, hals, thorax, abdomen en bekken.

Bij SDHB is de kans op maligne ontaarding groter. Bij SDHD is de penetrantie hoger en kans op multiple paragangliomen groter. Bij deze genetische oorzaken draagt de intensieve surveillance waarschijnlijk bij aan vroege detectie, maar is de klinische relevantie van vroegtijdige vaststelling niet bewezen.

Bij SDHA-dragers het absolute risico laag is en intensieve surveillance kan leiden tot overdiagnostiek, onnodige belasting en kosten. De bewijskracht is laag en beslissingen dienen daarom mede gebaseerd te worden op patiëntvoorkeuren en klinische context.

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor surveillance.

Zwakke aanbeveling voor gen gedifferentieerde surveillance.

Voer tumorsurveillance uit bij volwassen patiënten met een SDHx mutatie op het ontwikkelen van paraganglioom en andere geassocieerde tumoren middels periodiek biochemisch en beeldvormend onderzoek met de internationale consensus uit 2021 als leidraad voor de Nederlandse adviezen. Screen bij laag penetrante SDH-subtypes minder intensief op basis van “shared decision making”.

Aanbeveling-2

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

In huidige richtlijn is de startleeftijd voor asymptomatische dragers van een SDHB (L)PV vanaf 10 jaar en voor de overige SDHx genen 18 jaar. In de internationale consensus richtlijn (Amar, 2021) wordt op basis van casuïstische beschrijving geadviseerd om eerder te starten. Wetenschappelijk bewijs hiervoor wordt niet gegeven. Er is ook geen gestructureerde rapportage over de bevindingen. Anderzijds is dat ook niet bekend voor de Nederlandse praktijk.

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling.

Start de surveillance voor alle SDHx genen op de kinderleeftijd: • SDHB: tussen 6 en 10 jaar • SDHA, D (paternaal geërfd), C, AF2 (paternaal geërfd): tussen 10 en 15 jaar

Aanbeveling-3

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

SDHA varianten hebben een lage penetrantie in families waar paraganglioom is voorgekomen, en een nog lagere penetrantie in families waar geen paraganglioom bekend is. De waarde van surveillance is niet aangetoond, mede door deze lage penetrantie. De paragangliomen tonen in het algemeen een indolente groei, waardoor een minder intensief surveillance programma en ook afzien van surveillance reële opties zijn. In navolging op ook andere voorbeelden met een laag penetrante predispositie, leidt een cascade benadering tot een overmaat aan familieleden die voor surveillance in aanmerking komen, met een risico wat waarschijnlijk vergelijkbaar is met de risico's zoals gepubliceerd bij toevalsbevindingen (Hansen 2021, Skefos 2024). Hoewel er geen bewijs is dat het risico voor eerste en tweede graads verwanten hoger is, is dit wel voorstelbaar conform andere laag penetrante voorbeelden. Nadere inventarisatie van bestaande data van langdurige follow up en surveillance zijn momenteel onvoldoende beschikbaar. Evaluatie van deze data kan de aanbeveling versterken of modificeren.

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling

Start geen surveillance en verricht geen cascadescreening als een SDHA (L)PV als nevenbevinding bij diagnostisch DNA onderzoek voor een niet-gerelateerde tumor wordt gevonden Beperk cascadescreening bij verwanten van een patiënt met paraganglioom en een SDHA (L)PV tot de eerste en tweede graad

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Voor de cruciale uitkomst 'penetrantie van klinisch relevante tumoren' zijn de gewenste effecten van surveillance bij personen met een pathogene SDHx-variant vroegtijdige detectie, vergroten van de kans op succesvolle behandeling, het voorkomen van complicaties door tumorprogressie, het verbeteren van de prognose en het reduceren van morbiditeit door tijdig ingrijpen. De beschikbare studies laten een gen-afhankelijk risico zien:

- SDHB-variantdragers
  De systematische review- en meta-analyse (Davidoff, 2024) toont een geleidelijke toename van penetrantie met de leeftijd: 11% op 40 jaar, 24% op 60 jaar en 35% op 80 jaar. Aangezien SDHB-variantdragers een substantieel risico hebben op het ontwikkelen van (metastatische) PPGL, lijkt regelmatige surveillance klinisch relevant. Asymptomatische gendragers hebben een lage kans op een (abdominaal) paraganglioom voor het 18e jaar (Tufton, 2019). Greenberg (2021) vond bij 112 SDHB-variantdragers dat er, op een gemiddelde leeftijd van 35 jaar oud, een SDH-gerelateerde tumor werd gediagnosticeerd bij 40 mensen (36%).
- SDHD-variantdragers
  Zowel Heesters (2025) als White (2022) tonen een hoog risico op HNPGL, met 39%

penetrantie binnen ca. 5 jaar follow-up (Heesters, 2025) en 71–79% op respectievelijk 50–70 jaar (White, 2022). Greenberg (2021) liet zien dat er bij 79,3% (23/29) een SDH-gerelateerde tumor werd gediagnosticeerd op een gemiddelde leeftijd van 26,9 jaar. Surveillance heeft daarom een duidelijk gunstig effect, omdat tumoren frequent voorkomen en vroege detectie behandelopties optimaliseert.

- SDHC-variantdragers
  De penetrantie is lager (Saie, 2021; Williams, 2021), maar maligniteitsrisico en risico op extra-adrenale PGL/GIST zijn reëel. Greenberg (2021) vond bij 21,1% (4/22) van de SDHC-variantdragers een SDH-gerelateerde tumor op een gemiddelde leeftijd van 19,5 jaar. Surveillance is daarom eveneens zinvol, maar de intensiteit kan mogelijk lager zijn dan bij SDHD/SDHB.
- SDHA-variantdragers
  Heesters (2025) en Greenberg (2020) tonen een zeer lage penetrantie (0–1% in meerdere cohorten). Het gunstige effect van intensieve surveillance is hierdoor beperkter en mogelijk disproportioneel voor het werkelijke risico. Deze penetrantie is beduidend lager dan de in 2018 berekende 10% voor een Nederlandse populatie SDHA variant dragers op 70 jarige leeftijd (0% op 25 jaar, 2% op 50 jaar). Greenberg (2021) heeft met name gerapporteerd over de kans op het vaststellen van een PGL op een leeftijd van ouder dan 50 jaar (als eerste of volgende manifestatie) Uit deze studie zijn er aanwijzingen dat na het 50^{e} geen (nieuw) SDHx gerelateerde manifestaties meer worden gevonden.

Gezien de variatie in risico tussen genen kan een gedifferentieerd surveillancebeleid passend zijn. Voor SDHD en SDHB is de penetrantie ofwel het maligne potentieel groter, waardoor een intensievere surveillance klinisch relevant kan blijken. Voor SDHA lijkt, met name als de variant niet in de context onderzoek naar de oorzaak van een paraganglioom gevonden wordt (Hanson, 2023; Skefos, 2024), de eerdergenoemde detectiegrens van 5% niet te worden gehaald.

Het is daarnaast belangrijk te benoemen dat de startleeftijd in de geïncludeerde studies vaak hoger ligt dan wat er in de nieuwere consensus richtlijn gekozen is (Amar, 2021). Over het nut van het screenen van jongere kinderen ontbreekt bewijs op basis van de literatuur. In het algemeen is een paraganglioom bij kinderen met een pathogene SDHx variant jonger dan 10 jaar zeldzaam. De jongste leeftijd waarop gemetastaseerd SDHB gerelateerd paraganglioom is beschreven is 6 jaar (Burnichon, 2009). In een internationale consensus wordt op basis van expert opinion een startleeftijd voor surveillance voorgesteld van tussen 6 en 10 jaar voor SDHB en tussen de 10 en 15 jaar voor de overige SDHx genen (Amar, 2021).
De onderbouwing is op incidentele diagnoses op jonge leeftijd gebaseerd en er is geen inzicht gegeven in follow up na de eerste ontdekking van een paraganglioom, tegen de achtergrond van de indolente groei van paragangliomen.

Voor de uitkomstmaat ‘Risico op metastasen’ geldt dat gezien het metastaserisico bij SDHB surveillance een belangrijk middel kan zijn om tumorprogressie tijdig te detecteren (Davidoff, 2024). Multifocaliteit werd gezien door Davidoff (2024) en Heesters (2024). Surveillance draagt bij aan vroege detectie van bijkomende tumoren. Hoewel mortaliteit bij asymptomatische dragers zeer laag is, kan surveillance bijdragen aan preventie van late detectie van maligne ziekte.

De nadelige effecten worden maar beperkt in de literatuur beschreven. Wel zijn er enkele aannemelijke nadelen:

- Stress (vooraf, anticipatie op resultaten)
- Onevenredig lange periode van surveillance voor (klinisch) ingrijpen relevant wordt
- Invasieve en belastende onderzoeken. De mate hiervan kan afhangen van de doelgroep

Voor SDHA-dragers, waar het risico laag is, kunnen deze nadelen zwaarder wegen dan het potentiële voordeel. Voor SDHB en SDHD zijn de gewenste effecten van surveillance groter door het substantiële

risico op tumoren en/of metastasen, waardoor de ongewenste effecten mogelijk minder zwaar wegen. Voor SDHC zijn er geringe gewenste effecten aanwezig.

Kwaliteit van bewijs

De overall kwaliteit van bewijs is laag tot zeer laag. Dit betekent dat we zeer onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van de cruciale uitkomstmaten.
Er is afgewaardeerd vanwege:

- Risk of Bias: alle geïncludeerde studies waren observationeel (retrospectieve of prospectieve cohorten). Er was geen randomisatie en er waren variaties in screeningsbeleid, follow-up en uitkomstdefinities.
- Inconsistentie: Resultaten voor penetrantie variëren aanzienlijk tussen studies en tussen SDHx-genen. Voor SDHB lopen penetrantie-schattingen uiteen van 11% (40 jaar) tot 35% (80 jaar). Voor SDHD variëren schattingen eveneens aanzienlijk. De penetrantie lijkt hoger, evenals de gemiddelde leeftijd van eerste manifestatie, en het maligne potentieel lijkt kleiner. (Davidoff 2024; White 2022).
- Indirectheid: Niet alle studies betroffen asymptomatische dragers (bijv. Greenberg 2020 bevatte patiënten met eerdere tumoren). In sommige studies was geen onderscheid gemaakt tussen probands en non-probands, terwijl probands hogere risico's hebben.
- Imprecisie: kleine aantallen in subgroepen, brede betrouwbaarheidsintervallen, vooral bij zeldzame genvarianten.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Personen met een pathogene kiembaanvariant in een van de SDHx-genen verschillen sterk in ervaren ziektelast, risicoperceptie en bereidheid tot langdurige surveillance. Uit de literatuur blijkt dat het risico op het ontwikkelen van paragangliomen en feochromocytomen varieert per gen (met name lager bij SDHA dan bij andere SDHx-genen) en per leeftijd, wat van invloed is op de balans tussen ervaren baten en lasten van surveillance (Bausch, 2017; Williams, 2021; Heesters, 2025). Vanuit expert opinion wordt vaak gezien dat de eerste- en tweedegraads familie van een symptomatische patiënt over het algemeen meer bereid is om langdurige screening aan te gaan, door het grotere ervaren risico op het ontwikkelen van paragangliomen en feochromocytomen. Zodra patiënten opgenomen zijn in de screening wordt er een hoge adherence waargenomen. Voorafgaand aan de screening wordt er DNA onderzoek gedaan om te bepalen of iemand risico loopt. Er is nog onduidelijkheid over hoeveel mensen hiertoe bereid zijn.

Bij de voorkeuren van patiënten moet ook rekening gehouden worden met de bestralingsbelasting en de kosten van de screening.

Het is belangrijk om surveillance af te stemmen op gen, leeftijd en individuele voorkeuren, en patiënten (en ouders/verzorgers bij kinderen) zorgvuldig te counselen over voor- en nadelen

Kostenaspecten

Surveillance bestaat doorgaans uit periodieke beeldvorming en biochemische testen, wat gepaard gaat met structurele zorgkosten. Intensieve en vroeg gestarte surveillance, met name bij laag-risico genen zoals SDHA, zal leiden tot hogere kosten zonder aangetoond klinisch relevant gezondheidsvoordeel (Williams, 2021; White, 2022).
Tegenover deze kosten staat het potentiële voordeel van vroege detectie van tumoren bij hoog-risico genen, wat mogelijk leidt tot minder uitgebreide behandeling en complicaties. Hoewel dit een lastige overweging is, wordt er in de praktijk ook gezien dat mensen met een lagere sociaaleconomische achtergrond minder vaak bereid zijn om te screenen, door de bijkomende hoge kosten van de surveillance.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

In de praktijk is er ongelijkheid bij surveillance van SDHx-genen. Dit komt met name door de hoge eigen bijdrage (vanuit het eigen risico), reiskosten en begrip over het mogelijke risico van predispositiegenen. Deze ongelijkheid is niet anders dan bij andere predispositiegenen. Het gaat bij SDHx-genen om zeldzame aandoeningen, waardoor het begrip van het risico en de ziektes beperkter zal zijn bij patiënten met een lage sociaaleconomische status en laaggeletterdheid.

Aanvaardbaarheid:

Surveillance bij SDHx-dragers wordt in de literatuur en klinische praktijk als aanvaardbaar beschouwd, mits deze proportioneel is en plaatsvindt binnen een gespecialiseerd zorgkader. Enkele geïncludeerde studies benadrukken het belang van zorgvuldige communicatie over onzekerheden, vooral bij kinderen en bij SDHA-varianten met lage penetrantie (Daniel, 2016; White, 2022). Varianten in het DNA worden geclassificeerd en als zij ziekteveroorzakend zijn gaat het om een Pathogene Variant(PV) of Likely Pathogene Variant (LPV) Identificatie van (L)PV als een toevalsbevinding is een belangrijke ethische overweging. Bij SDHA-genen is het mogelijk dat er geen aanwijzingen zijn voor het voorkomen van paragangliomen bij een patient of in de familie. Wanneer een (L)PV in SDHA gevonden wordt bij een niet diagnostische gerelateerde vraagstelling moet de discussie gevoerd worden of deze bevinding worden vermeld en welke consequenties daaruit volgen.

Duurzaamheid

Vanuit duurzaamheidsperspectief is het relevant dat intensieve surveillance gepaard gaat met herhaalde beeldvorming en ziekenhuisbezoeken, wat leidt tot een hogere belasting van zorgmiddelen en een grotere milieu-impact. Door surveillance te differentiëren op basis van gen en leeftijd kan onnodig gebruik van diagnostiek worden voorkomen, wat bijdraagt aan doelmatige en duurzamere zorg. Deze proportionele inzet van surveillance sluit aan bij het principe van passende zorg en wordt daarmee zowel ethisch als maatschappelijk aanvaardbaar geacht.

Haalbaarheid

Surveillance van SDHx-dragers is haalbaar binnen de Nederlandse zorg, met name wanneer deze wordt geconcentreerd in expertisecentra met ervaring in erfelijk paraganglioomsyndromen. De benodigde diagnostiek (biochemie en beeldvorming) is beschikbaar, maar langdurige en intensieve surveillance vraagt om goede organisatie, multidisciplinaire samenwerking en follow-upstructuren (Greenberg, 2020; Davidoff, 2024).

Het differentiëren van surveillance naar gen en leeftijd sluit aan bij bestaande praktijkvariatie en kan de haalbaarheid verbeteren door onnodige onderzoeken te beperken.