

# Allergie voor in de tandheelkunde toegepaste metalen

## Allergic contact dermatitis to dental alloys

J. Muris<sup>1</sup>, dr. C.J. Kleverlaan<sup>2</sup>, dr. A.J. Feilzer<sup>3</sup>

### Samenvatting

Allergie voor metalen komt vaak voor. Allergologen en dermatologen worden dan ook dagelijks geconfronteerd met metaalallergische patiënten. Naast beroepsafhankelijke blootstelling en sieraden vormen tandheelkundige materialen toegepast in restauraties (vullingen, kronen, bruggen, implantaten en prothesen) waarschijnlijk de belangrijkste bronnen van metaalblootstelling in de algemene populatie. Het maag-darmkanaal wordt als een aparte immunologische entiteit gezien en heeft in eerste instantie tolerogene eigenschappen. Dit verklaart ook waarom de meeste metaalallergische patiënten, metalen wel in de mond kunnen verdragen maar niet op de huid. Toch is het systeem niet waterdicht en zijn er patiënten met zowel lokale als systemische klachten die goed verholpen kunnen worden wanneer de blootstelling aan tandheelkundige materialen waarvoor een allergie is aangetoond, wordt beëindigd. Aangezien er nog veel onduidelijk is over de exacte pathogenese en de klinische presentatie van metaalallergie geassocieerd met orale blootstelling, is het onderwerp nog steeds geen klinische entiteit. Met dit artikel pogen wij een objectief beeld te schetsen van de huidige stand van zaken. Voor een goed begrip is enige basale materiaalkundige kennis onontbeerlijk.

(*Ned Tijdschr Allergie & Astma 2014;14:3-10*)

### Summary

Allergy to metals is common. Herewith, allergists and dermatologists are therefore confronted with metal allergic patients. In addition to job-related exposure and jewelry, exposure to dental materials in the form of restorations are probably the most important sources of metal exposure in the general population. Immunologically, the gastrointestinal tract is seen as a separate entity and as in origin a tolerogenic character. This also explains why most metal allergic patients tolerate metals in their mouth but not on their skin. Yet the defense system is not foolproof and both local and systemic symptoms may resolve when dental materials for which an allergy has been shown, are removed from the mouth. Since there are still many uncertainties about the exact pathogenesis and clinical presentation of metal allergy associated with oral exposure the subject is still not considered as a clinical entity. This article aims to outline the current state of affairs.

### Terminologie

Er zijn heel veel tandheelkundige toepassingen voor het herstellen (restaureren) of vervangen van beschadigde gebitselementen (tanden en kiezen), materiaalkundig in

te delen in metalen, kunststoffen en keramieken. Vaak is er sprake van een combinatie van materiaaltoepassingen. Vullingen worden bij de 'directe methode' in een plas-

<sup>1</sup>tandarts, <sup>2</sup>universitair hoofddocent, <sup>3</sup>hoogleraar, afdeling Tandheelkundige materiaalwetenschappen, Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA) Vrije Universiteit en Universiteit van Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan: drs. J. Muris, afdeling Tandheelkundige materiaalwetenschappen, Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA), Gustav Mahlerlaan 3004, 1081 LA Amsterdam, tel.: 020-5980249, e-mailadres: j.muris@acta.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** allergie, palladium, tandheelkunde, tandheelkundige legeringen, titanium

**Keywords:** allergy, dental alloys, dentistry palladium, titanium

Ontvangen 6 juni 2013, geaccepteerd 22 augustus 2013.

**Tabel 1. Indeling van tandheekkundige legeringen op basis van het gewichtpercentage aan edele metalen volgens de American Dental Association (ADA).**

Classificatie	Percentage aan edele metalen	Subgroepen	Belangrijkste componenten
Hoog-edel	≥ 60% Au+Pt+Pd (> 40Au)	Au-legeringen (voornamelijk Au)	Au-Pt Au-Pd
		Pd-legeringen (voornamelijk Pd)	Pd-Au
Edel	≥ 25% Au+Pt+Pd	Laag Au-legeringen (voornamelijk Pd)	Pd-Au Pd-Ag Pd-Cu
		Ag-legeringen (voornamelijk Ag)	Ag-Pd
Onedel	≤ 25% Au+Pt+Pd	> 20% Cr	Ni-Cr
		< 20% Cr	Ni-Cr
		Cr-Co	Cr-Co
		Roestvast staal*	Co-Cr-Ni of Cr-Ni
		Ni-Ti*	Ni-Ti
Titanium (legeringen)	> 80% Ti	Commercieel puur	Ti (> 99%)
		Titanium	
		Ti-legeringen	

Au = goud, Pt = platina, Pd = palladium, Cu = koper, Ag = zilver, Cr = chroom, Ni = nikkel, Co = kobalt, Ti = Titanium  
\*toegepast in de orthodontie

Duizenden verschillende tandheekkundige legeringen zijn voorhanden waarbij een grote diversiteit aan metalen wordt gebruikt. De keuze voor een restauratie wordt voornamelijk gemaakt op basis van materiaaleigenschappen (bijvoorbeeld hardheid) en prijs. Een harde legering kan bijvoorbeeld dunner uitgewerkt worden.

tische vorm in de mond aangebracht. Vervolgens treedt verharding van het materiaal op door een chemische reactie eventueel geïnitieerd door toevoeging van energie, bijvoorbeeld door middel van licht (blauwe lamp). De kwaliteit, zowel mechanisch als biologisch, van deze restauraties (onder andere amalgaam en composiet) is veelal afhankelijk van de operateur.

Kronen en bruggen worden toegepast om gebitselementen die zwaar beschadigd zijn of verloren zijn gegaan, te restaureren dan wel te vervangen. Deze restauraties worden buiten de mond vervaardigd (indirecte methode) en daarna met een adhesief (cement) in de mond bevestigd. Tot op heden zijn deze restauraties meestal van metaal vervaardigd en vaak opgebakken ('gecoat') met porselein. Dit bemoeilijkt de diagnostiek omdat het moeilijk is ze te onderscheiden van natuurlijke gebitselementen, waardoor bronnen van blootstelling over het hoofd gezien kunnen worden. Voor de metalen basis van

deze voorzieningen is een groot arsenaal aan metaal-legeringen beschikbaar, dat grofweg te verdelen is in onedel, edel en hoogedel (zie *Tabel 1*). Een legering is een vast mengsel van een metaal met één of meer andere elementen, veelal andere metalen. Hoogedeelde legeringen bestaan grotendeels uit goud, platina en palladium. Edele legeringen zijn veelal een compositie van palladium met goud, zilver, koper en/of gallium. Onedele legeringen zijn gebaseerd op nikkel, chroom en/of kobalt en worden vooral in het buitenland gebruikt voor kronen en bruggen.

Protheses zijn veelal door de patiënt zelf of door de tandarts te verwijderen, 'uitneembare' tandvervangende werkstukken, al dan niet bevestigd aan gebitselementen en/of implantaten. Voor dergelijke voorzieningen worden meestal chroom-kobaltlegeringen (Vitallium) of op titanium gebaseerde legeringen gebruikt om het werkstuk voldoende sterkte te geven. Onderdelen van deze con-

structies, zoals bevestigingsstaven tussen implantaten, worden echter vaak van hoogedele legeringen gemaakt. Deze constructies worden met kunststof of porselein bedekt om ook aan de functionele en esthetische behoeften te kunnen voldoen.

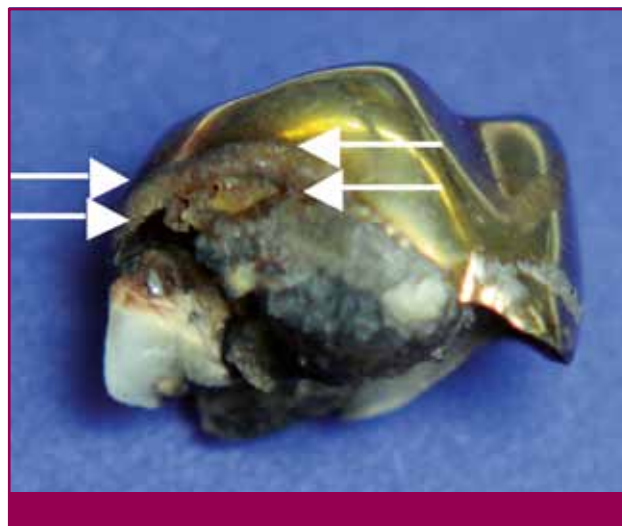
Implantaten zijn in principe schroeven die in het bot verankerd zitten (Figuur 1). Als metaal worden 'commercially pure' (cp) titanium toegepast of titaniumlegeringen (bijvoorbeeld TiAlV). Op het implantaat wordt een 'abutment' geplaatst dat meestal van een legering is vervaardigd die vergelijkbaar is met die van het implantaat, maar een abutment kan ook van andere legeringen vervaardigd zijn. Het abutment verbindt het implantaat met de suprastructuur (kroon of prothese), die op haar beurt ook weer van een ander materiaal gemaakt wordt. Wanneer men verschillende metalen met elkaar in contact brengt, ontstaat een soort 'batterij-effect' of wel galvanische corrosie.

In de orthodontie wordt voornamelijk gebruikgemaakt van roestvast staal voor de vervaardiging van 'slotjes' (brackets) en nikkel-titanium voor de draden die de brackets verbinden welke op elementen zijn vastgeplakt. De edele en onedele legeringen zijn het kwetsbaarst als het gaat om corrosieweerstand.

Nikkel is een metaal dat zeer gemakkelijk vrijkomt uit legeringen onder invloed van zuur.<sup>1</sup> Titanium is een metaal dat zeer onedel is en daarom aan de lucht direct oxideert tot titaniumdioxide, waardoor een beschermende (passiverende) oxidelaag ontstaat die het materiaal inert en zo biocompatibel maakt. Deze oxidelaag is echter slechts 10-20 nm dik en kan door zowel chemische als fysische invloeden gemakkelijk beschadigd worden (bijvoorbeeld fluoridespoel drank) waardoor alsnog corrosie optreedt. Er zijn vele factoren die invloed hebben op deze processen.<sup>2</sup> Palladium is een edel metaal en dus corrosieweerbarstig. Echter, het is lastig palladium in een legering te verwerken. Het metaal heeft de unieke eigenschap honderden malen zijn eigen volume aan waterstof op te kunnen nemen. Hierdoor kunnen zich gemakkelijk ongeregelde heden voordoen tijdens het gietproces met belangrijke negatieve gevolgen voor de corrosieweerstand waardoor uit dit soort legeringen toch vaak veel palladium kan vrijkomen.<sup>3</sup> Goud is een hoogedel metaal en zal niet oxideren onder invloed van waterstof. Voor de dermatologie is goud-allergie dan ook klinisch zelden relevant. Echter, het agressieve mondmilieu is in staat het metaal wel op te lossen waardoor het klinisch relevant kan worden.<sup>4,5</sup>

### Corrosie oftewel blootstelling

Metalen in de mond corroderen vele malen meer dan



**Figuur 1. Putcorrosie onder de tandvleesrand.** Daar waar minder zuurstof aanwezig is, zal meer corrosie plaatsvinden. Twee pijlen geven het gedeelte aan dat onder het tandvlees zat. Het is duidelijk zichtbaar dat dit gedeelte helemaal verruwd is door aantasting als gevolg van corrosie.

metalen in contact met de huid. Dit heeft alles te maken met de omstandigheden in de mond. Metaallegeringen worden constant blootgesteld aan een zoute oplossing (fysiologisch) van 37 °C, die bovendien regelmatig verschilt in temperatuur en zuurgraad. Wanneer dan ook nog verschillende metalen direct of indirect via het speeksel als elektrolyt met elkaar in contact staan (galvanisme), zoals vaak het geval is bij implantaatgedragen constructies of restauraties op naburige elementen (tanden of kiezen), zijn alle randvoorwaarden geschapen voor optimale corrosiereacties. Corrosie is het in oplossing gaan van metaal door elektrochemische invloeden die op dat metaal inwerken. Als gevolg hiervan komen metaalionen – positief geladen deeltjes – vrij. Deze ionen binden dan met zuurstof tot metaaloxiden of met proteïnen tot metaal-proteïnecomplexen die vervolgens immunogeen kunnen zijn. Vooral serumalbumine is bekend om zijn vermogen metaalionen te binden.

Corrosie van metalen is vooral het gevolg van verschillen in elektrochemische potentialen binnen een metaal of legering of met zijn omgeving. Elk metaal heeft een zogeheten elektrochemische standaardpotential. Wanneer verschillende metalen met elkaar in contact staan, zal het metaal met het laagste potentiaal – meestal het onedele metaal – in oplossing gaan. Men spreekt dan van galvanische corrosie. Metaallegeringen kunnen na het gieten stollen naar een mono- dan wel multifaselegering. Een monofaselegering is een 'vaste oplossing' die zich gedraagt als één materiaal met één standaardpotential. Bij een multifaselegering bestaan er binnen

**Tabel 2. Meest voorkomende (mucosale) afwijkingen die geassocieerd worden met tandheelkundige legeringen of andere tandheelkundige materialen of cosmeticaproducten.<sup>26,27</sup>**

Vooraf geassocieerd met metalen	Vooraf geassocieerd met kunststoffen, additieven, parfums
'Burning mouth' (ook psychogene factoren)	Recurrente afters
Lichenoïde reactie (vooral goud en amalgaam)	Cheilitis
Gingivitis (niet-plaquerelateerd) (vooral nikkel en palladium)	Stomatitis
Extra-orale dermatitis (vooral nikkel en palladium)	Orofaciale granulomatitis

de legering eilanden van verschillende composities van de aanwezige metalen. Hierdoor is er sprake van galvanisme op microniveau. Vooral palladiumlegeringen zijn zo verwerkingsafhankelijk dat er vaak in de productie fase een multifaselegering ontstaat. Voor hoogedele metalen zoals de metalen die op goud en platina gebaseerd zijn, geldt dit veel minder: zij zijn niet of nauwelijks vatbaar voor deze vorm van corrosie.

Ook de omgeving waarin een legering verkeert, is van invloed op het corrosiegedrag. Zo kunnen de lokale oppervlakkige elektrochemische potentialen binnen een metaal of restauratie door de lokale pH en zuurstofspanning beïnvloed worden waardoor corrosie bevordert wordt. Wanneer een restauratie enerzijds door het tandvlees wordt bedekt en anderzijds in direct contact staat met speeksel, verkeert de legering tegelijkertijd in zowel een zuurstofrijke als zuurstofarme omgeving (in aanwezigheid van water) en zal zuurstof in het water oplossen en geoxideerd worden tot OH<sup>-</sup>. Deze oxidatie is mogelijk doordat het metaal in oplossing gaat door de vorming van een metaalion en een elektron ( $\text{Metaal} \rightarrow e^- + \text{Metaal}^+$ ). Zo zal het deel van een metalen restauratie gelegen onder het tandvlees in de dentale sulcus (zuurstofarm) in oplossing gaan om elektronen te genereren voor het zuurstofrijke deel. Alle metalen, ook hoogedele metalen, zijn vatbaar voor deze vorm van corrosie. Hoewel de corrosiemechanismen theoretisch goed bekend zijn, blijven de exacte *in vivo*-corrosieprocessen erg complex en is het moeilijk gebleken betrouwbare gegevens te krijgen over de exacte hoeveelheden metaalionen die vrijkomen. Ook *in vitro*-corrosieonderzoek blijkt niet altijd representatief voor de klinische situatie. Het is bekend dat de corrosie-eigenschappen van industrieel gegoten en in het laboratorium vervaardigde palladiumlegeringen sterk kunnen verschillen ondanks hun verhoudingsgewijs gelijke samenstelling. De goede corrosieweerstand van palladium is dan ook voornamelijk gebaseerd op onderzoek met industrieel gegoten specimina, een gietproces dat onder veel strakkere condities plaatsvindt dan veelal in het tand-

heelkundig laboratorium wordt uitgevoerd. Het is eenvoudig om op basis van een berekening vast te stellen dat de blootstelling aan palladium voor de algemene bevolking vooral veroorzaakt wordt door tandheelkundige restauraties.<sup>6</sup> Voor goud is aangetoond dat de concentratie van goud in het bloed gerelateerd is aan het aantal en de grootte van gouden restauraties, ook na vele jaren.<sup>7</sup>

### Klinische aspecten van metaalblootstelling

In principe kan blootstelling aan metalen resulteren in lokale en systemische, toxische dan wel immunologische reacties. Het lijkt niet waarschijnlijk dat de blootstelling aan tandheelkundige materialen leidt tot systemische toxiciteit. Lokale toxiciteit zou kunnen optreden op plaatsen waar lokaal sprake is van hoge concentraties aan metalen zoals in de gingivale sulcus of op andere plekken waar een nauw en langdurig contact bestaat tussen metaal en epitheel. De klinische presentatie van beschadigd weefsel als gevolg van blootstelling aan metalen is niet eenduidig en zelden pathognomonisch. Er is een grote verscheidenheid aan orale afwijkingen die in relatie gebracht worden met allergie voor tandheelkundige legeringen of andere materialen (Tabel 2). Echter, veel van deze afwijkingen kunnen ook door voedingsmiddelen, conserveermiddelen, parfums, cosmetica en andere allergeen bevattende substanties veroorzaakt worden.

Orale lichenoïde reacties ('oral lichen lesions', OLL) zijn per definitie bijwerkingen van lichaamsvreemde materialen, zoals tandheelkundige materialen, maar ook van weefsels en medicijnen. Echter, klinisch is het beeld soms erg moeilijk te onderscheiden van orale lichen planus (OLP).<sup>8</sup> Orale lichen planus is een veel beschreven auto-immuunaandoening waarvan desondanks de pathogenese grotendeels onbekend is.<sup>9</sup> Een belangrijk klinisch verschil is het bilaterale en generaliseerde karakter van

OLP. OLL wordt in de literatuur vooral geassocieerd met amalgaam<sup>10</sup> en goud<sup>5</sup>. Na het vervangen van de restauraties treedt dan ook veelal genezing op. Het is niet duidelijk of allergische reacties hierbij een doorslaggevende rol spelen aangezien laesies ook verdwijnen bij patiënten met negatieve patchtestresultaten.

Niet-plaquegerelateerde gingivitis wordt gekenmerkt door lokale ontstekingsreacties als gevolg van invloeden anders dan micro-organismen. Niet-plaquegerelateerde gingivitis wordt veel gezien in de mond en blijkt slechts in ongeveer de helft van de gevallen geassocieerd te zijn met allergie (niet gepubliceerde data van de auteurs). Een mogelijke verklaring hiervoor is het gegeven dat naast nikkel ook palladium en kobalt de toll-like receptor 4 (TLR-4) kunnen activeren (zie verder).<sup>11</sup> TLR-4 is normaliter de receptor voor lipopolysacharide, een celmembraancomponent van gramnegatieve bacteriën. Activatie van TLR-4 door metaalionen kan dus net als gramnegatieve bacteriën het aangeboren immuunsysteem activeren met basale ontstekingsreacties tot gevolg, waardoor bovendien randvoorwaarden voor sensibilisatie ontstaan. Het is klinisch belangrijk dat de patiënt een goede mondhygiëne heeft om een bacterieel geïnduceerde gingivitis of parodontitis, wanneer ook het bot ontstoken is, uit te kunnen sluiten.

Systemische reacties van metaalallergie geassocieerd met orale blootstelling worden ook beschreven, zij het meestal in de vorm van casuïstiek. Een casus van eigen hand beschrijft een vrouw die na de geboorte van haar tweede kind perioraal en periorbitaal eczeem ontwikkelt.<sup>12</sup> Symptoombestrijding met corticosteroiden blijkt weinig effectief. Bij nader onderzoek blijkt er sprake te zijn van nikkel- en kobaltallergie, die klinisch manifest is geworden door blootstelling aan deze metalen door een orthodontische retentiedraad. Voor dergelijke retentiedraden wordt vaak chirurgisch staal toegepast (type 316L). De draden worden door orthodontisten na de behandeling geplaatst om het behandelresultaat te waarborgen met het oogmerk om ze levenslang *in situ* te laten. Chirurgisch staal bevat 10-12 gewichtsprocent nikkel. Na verwijdering van deze draden was het eczeem binnen twee weken verdwenen en het is ook niet meer teruggekomen. Belangrijk detail is dat geen enkele intra-orale afwijking zichtbaar was. Mogelijk heeft het einde van de zwangerschap waarbij het immuunsysteem weer normaliseert een rol gespeeld in de elicitatie de contactallergie.

Ook worden tal van subjectieve klachten beschreven die geassocieerd worden met metaalblootstelling al dan niet in combinatie met een allergie. Naast lokale klachten als metaalsmaak, mondbranden en pijn worden ook alge-

mene klachten beschreven, zoals chronische vermoeidheid en spier- en gewrichtsklachten.<sup>13</sup> De klachten zijn vaak vergelijkbaar met die van auto-immuunziekten. Het is bekend dat kwik, goud en zilver in staat zijn auto-immuunziekten bij muizen te induceren. Er zijn diverse theorieën beschreven die metaalgeïnduceerde auto-immuunziekten kunnen verklaren.<sup>14</sup> In ieder geval is het zo dat vele metaalionen als haptene functioneren en zich dan kunnen binden aan grotere moleculen, veelal eigen proteïnen, en immunogeen kunnen worden. Echter, de beschreven klachten kunnen ook het gevolg zijn van depressie of andere psychogene factoren die de beleving van de patiënt aanzienlijk kunnen beïnvloeden. Niet zelden worden allerlei ziektebeelden ten onrechte gerelateerd aan blootstelling aan tandheelkundige legeringen, waarvan amalgaam het bekendste voorbeeld is. Bovendien kan een aangetoonde allergie of sensibilisatie voor een metaal, toegepast in tandheelkundige restauratie(s), bij patiënten met (orale) klachten naast elkaar bestaan zonder dat er een causaal verband tussen beide aanwezig is.

## Immunologie

Bij allergieën voor metalen is er doorgaans sprake van een type IV-allergie, ook wel vertraagdtypeallergie of T-celgemedieerde allergie genoemd. Hoewel historisch onderzoek deze reacties vooral associeerde met Th1-cellen met bijhorende Th1-cytokinen zoals IFN- $\gamma$ , blijkt uit recent onderzoek dat allergie voor metalen als nikkel en palladium in belangrijke mate geassocieerd wordt met Th2-cellen met productie van bijhorende cytokinen als IL-4, IL-5 en IL-13.<sup>15,16</sup> Blijkbaar is er een mix van cellen betrokken en het is vooralsnog niet duidelijk welke cel(len) welke rol vervult/vervullen in de pathogenese. Wel blijken nikkel- en palladiumgeïnduceerde Th2-cytokinenproducties meer gelijk te lopen met overeenkomstige patchtestresultaten dan Th1-cytokinenproducties. Mogelijk spelen de Th1-cellen een belangrijkere rol in de sensibilisatiefase en Th2-cellen een belangrijkere rol in de elicitatiefase.<sup>17</sup>

Hoewel er grote verschillen bestaan tussen nikkel en palladium zijn er ook belangrijke overeenkomsten. Deze overeenkomsten zijn waarschijnlijk de oorzaak dat nikkel- en palladiumallergie vaak naast elkaar gezien worden. Het blijkt dat ongeveer 80% van de patiënten met een palladiumallergie ook een nikkelallergie heeft. Aangezien al in 1995 is aangetoond dat dezelfde T-celklonen zowel op nikkel als palladium reageren, mag aangenomen worden dat een groot deel van deze overeenkomstige positieve patchtestresultaten het gevolg is van ware kruisreactiviteit tussen beide metalen op



T-celherkenningsniveau.<sup>18,19</sup>

In 2010 is aangetoond dat TLR-4 een cruciale rol speelt in de ontwikkeling van contactallergie voor nikkel. Het blijkt dat nikkel – onafhankelijk van lipopolysacharide – in staat is TLR-4 te activeren en zo zijn eigen ‘danger-signal’ genereert.<sup>20</sup> Dit danger-signal is cruciaal aangezien het nodig is voor de volledige activering van antigeen presenterende cellen, zoals langerhanscellen in de epidermis, die alleen na activatie zullen migreren naar de regionale lymfeknopen om aldaar het antigeen te presenteren aan naïeve T-cellen teneinde sensibilisatie mogelijk te maken. Onlangs is aangetoond dat ook metalen als kobalt en palladium TLR-4 kunnen activeren.<sup>11</sup> Deze bevindingen zijn van groot klinisch belang aangezien zij een mogelijke verklaring bieden voor orale ontstekingsreacties die niet verklaard kunnen worden op basis van allergie of bacteriële groei.

## Patchtesten

Diagnostiek van metaalallergie wordt regulier uitgevoerd op basis van de medische, dermatologische en allergologische geschiedenis van de patiënt in combinatie met de resultaten van patchtesten op de huid.

Voor de diagnostiek van palladiumallergie wordt regulier het patchtestzout palladiumdichloride ( $\text{PdCl}_2$ ) van 1 of 2% in vaseline (petrolatum, pet.) gebruikt. Echter, vanuit de kliniek is het gebruik van dit zout ter discussie gesteld. Het bleek dat palladiumdichloride zeer moeilijk oplosbaar is in water omdat het een polymeerstructuur vormt en bovendien de penetratie van het molecuul door de huid bemoeilijkt wordt door zijn grootte. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor de fout-negatieve testresultaten. Op basis van deze gedachte is een nieuw palladiumtestzout gekozen: (di)natriumtetrachloropalladaat ( $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$  3% in vaseline) dat goed oplosbaar is in water en een mononucleaire structuur heeft.<sup>21</sup> Inderdaad is gebleken dat het gebruik van dit nieuwe zout tot meer positieve resultaten leidt. Bovendien is bij negatieve controlepersonen aangetoond dat fout-positieve resultaten schaars zijn.<sup>22</sup> Uit een grootschalige Europese studie is gebleken dat prevalentie van nikkel en palladiumallergie vergelijkbaar is wanneer het nieuwe zout wordt gebruikt (data nog niet gepubliceerd). Het is dan ook van groot belang dat dermatologen en allergologen het oude  $\text{PdCl}_2$  vervangen voor  $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$  3% pet. (verkrijgbaar bij Chemotechnique Diagnostics, Vellinge in Zweden).

Titaniumallergietesten ( $\text{TiO}_2$ ) kennen een gelijksoortig probleem. De patchtestresultaten voor het aantonen van een titaniumallergie zijn onbetrouwbaar gebleken omdat  $\text{TiO}_2$  onoplosbaar is in water en daardoor ook moeilijk

de huid kan penetreren. Waarschijnlijk zal men dan ook meer waarde moeten hechten aan de nog experimentele in vitro-testmethodieken.<sup>23</sup> Niettemin wordt titaniumallergie soms aangetoond met patchtesten bij patiënten met falende implantaten of allergologische klachten na plaatsing van implantaten.<sup>24</sup> Door het onedele karakter en dus de neiging om direct te oxideren tot  $\text{TiO}_2$  is het nog niet zo gemakkelijk om een goed alternatief testzout te vinden. Hier ligt dan ook een grote en belangrijke uitdaging.

## Diagnose

Omdat er nog zo veel onduidelijk is over metaalallergie geassocieerd met tandheelkundige blootstelling is het belangrijk een breed vizier te hebben tijdens de diagnostiek.

De medische voorgeschiedenis van de patiënt is essentieel om uit te sluiten dat andere onderliggende ziekten de oorzaak zijn van de ervaren klachten en/of afwijkingen. Zeker wanneer er subjectieve klachten aan te pas komen, is de in de psychologie gehanteerde driesporen-anamnese, waarbij naast de medische historie ook veel waarde wordt gehecht aan psychogene en socio-economische factoren, essentieel. Het lijkt verstandig bij twijfel de patiënt een ervaren psycholoog te laten consulteren om eventuele psychosomatiek uit te sluiten. Natuurlijk wordt er in alle gevallen een grondig mondonderzoek gedaan waarbij ook oog is voor de rest van het lichaam; denk hierbij aan eczemateuze laesies elders op het lichaam.

Daarnaast is een uitgebreide inventarisatie van de blootstelling belangrijk. De arbeidsomstandigheden, voeding, hobby's en andere gewoonten kunnen in grote mate de blootstelling aan bepaalde materialen beïnvloeden. Tijdens het allergiespreekuur van het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA) wordt de orale blootstelling in beeld gebracht door alle metaallegeringen die in de mond aanwezig zijn te analyseren op kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling met behulp van een elektronenmicroscop in combinatie van *Energy-Dispersive X-ray Analysis* (EDAX)-apparatuur.<sup>25</sup> Deze analyses kunnen gedaan worden zonder de restauraties of constructies wezenlijk te beschadigen. Dit heeft als grote voordeel dat wanneer een allergie voor een specifiek metaal (met klinische relevantie) aangetoond wordt, ook alleen die restauraties waarin dat specifieke metaal verwerkt is, vervangen hoeven te worden.

Patchtestresultaten zijn erg belangrijk maar moeten goed geïnterpreteerd worden. Zo kan het nodig zijn om bij negatieve testresultaten toch tot behandeling over te

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Door complexe corrosieprocessen in de mond gaan alle metalen, ook edele metalen zoals goud en palladium, in meer of mindere mate in oplossing. Zodoende zijn metalen tandheelkundige restauraties belangrijke bronnen van metaalblootstelling.
2. Klachten als gevolg van metaalblootstelling door tandheelkundige restauraties, zowel objectieve als subjectieve systemische klachten, gaan lang niet altijd gepaard met lokale objectieveerbare afwijkingen in de mond. Met andere woorden: mucosale afwijkingen zijn niet altijd aanwezig in geval van metaal-allergie geassocieerd met tandheelkundige blootstelling.
3. Metalen onderdelen van kroon- en brugwerk, al dan niet in combinatie met tandimplantaten, zijn vaak bedekt met porselein en daardoor vaak moeilijk te zien in de mond. Overleg met de tandarts is belangrijk om de samenstelling van de restauraties te achterhalen.
4. Palladiumallergie kan beter getest worden met natriumtetrachloropalladaat ( $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$  3% in pet.) omdat palladiumdichloride ( $\text{PdCl}_2$  2% in pet.) vaak fout-negatieve testresultaten genereert.
5. Patchtesten gebaseerd op titaniumdioxide zijn onbetrouwbaar en ongeschikt om preventief een titaniumallergie te diagnosticeren, bijvoorbeeld in geval van een geplande operatie waarbij titaniumhoudende implantaten geplaatst zullen worden.

gaan en omgekeerd zijn positieve testresultaten niet altijd een aanleiding om tandheelkundige restauraties te vervangen. In specifieke gevallen moet meer waarde gehecht worden aan testresultaten verkregen met experimentele technieken dan aan patchtestresultaten zoals besproken voor titanium. Hoe dan ook, het is de combinatie aan gegevens die de diagnose maakt en het daarbij horende behandelplan genereert.

### Referenties

1. Wataha JC, Lockwood PE, Khajotia SS, et al. Effect of pH on element release from dental casting alloys. *J Prosthet Dent* 1998;80:691-8.
2. Mathew MT, Barao VA, Yuan JC, et al. What is the role of lipopolysaccharide on the tribocorrosive behavior of titanium? *J Mech Behav Biomed Mater* 2012;8:71-85.
3. McCabe JF, Walls A. *Applied dental materials*. 9th ed. Oxford/Ames, Iowa: Blackwell; 2008.
4. Ekqvist S, Svedman C, Lundh T, et al. A correlation found between gold concentration in blood and patch test reactions in patients with coronary stents. *Contact Dermatitis* 2008;59:137-42.
5. Ahlgren C, Bruze M, Moller H, et al. Contact allergy to gold in patients with oral lichen lesions. *Acta Derm Venereol* 2012;92:138-43.
6. Kielhorn J, Melber C, Keller D, et al. Palladium--a review of exposure and effects to human health. *Int J Hyg Environ Health* 2002;205:417-32.
7. Ahlgren C, Molin M, Lundh T, et al. Levels of gold in plasma after dental gold inlay insertion. *Acta Odontol Scand* 2007;65:331-4.
8. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103 Suppl:S25 e1-12.
9. Lavanya N, Jayanthi P, Rao UK, et al. Oral lichen planus: An update on pathogenesis and treatment. *J Oral Maxillofac Pathol* 2011;15:127-32.
10. Issa Y, Brunton PA, Glenn AM, et al. Healing of oral lichenoid lesions after replacing amalgam restorations: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:553-65.
11. Rachmawati D, Bontkes HJ, Verstege MI, et al. Transition metal sensing by Toll-like receptor-4: next to nickel, cobalt and palladium are potent human dendritic cell stimulators. *Contact Dermatitis* 2013;68:331-8.
12. Feilzer AJ, Laeijendecker R, Kleverlaan CJ, et al. Facial eczema because of orthodontic fixed retainer wires. *Contact Dermatitis* 2008;59:118-20.
13. Lygre GB, Gjerdet NR, Bjorkman L. A follow-up study of patients with subjective symptoms related to dental materials. *Community Dent Oral Epidemiol* 2005;33:227-34.
14. Schiraldi M, Monestier M. How can a chemical element elicit complex immunopathology? Lessons from mercury-induced autoimmunity. *Trends Immunol* 2009;30:502-9.
15. Minang JT, Arestrom I, Troye-Blomberg M, et al. Nickel, cobalt, chromium, palladium and gold induce a mixed Th1- and Th2-type cytokine response in vitro in subjects with contact allergy to the respective metals. *Clin Exp Immunol*

2006;146:417-26.

16. Muris J, Feilzer AJ, Kleverlaan CJ, et al. Palladium-induced Th2 cytokine responses reflect skin test reactivity. *Allergy* 2012;67:1605-8.

17. Niiyama S, Tamauchi H, Amoh Y, et al. Th2 immune response plays a critical role in the development of nickel-induced allergic contact dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153:303-14.

18. Hindsen M, Spiren A, Bruze M. Cross-reactivity between nickel and palladium demonstrated by systemic administration of nickel. *Contact Dermatitis* 2005;53:2-8.

19. Pistor FH, Kapsenberg ML, Bos JD, et al. Cross-reactivity of human nickel-reactive T-lymphocyte clones with copper and palladium. *J Invest Dermatol* 1995;105:92-5.

20. Schmidt M, Raghavan B, Muller V, et al. Crucial role for human Toll-like receptor 4 in the development of contact allergy to nickel. *Nat Immunol* 2010;11:814-9.

21. Muris J, Kleverlaan CJ, Feilzer AJ, et al. Sodium tetrachlo-

ropalladate (Na<sub>2</sub>[PdCl<sub>4</sub>]) as an improved test salt for palladium allergy patch testing. *Contact Dermatitis* 2008;58:42-6.

22. Muris J, Kleverlaan CJ, Rustemeyer T, et al. Sodium tetrachloropalladate for diagnosing palladium sensitization. *Contact Dermatitis* 2012;67:94-100.

23. Muller K, Valentine-Thon E. Hypersensitivity to titanium: clinical and laboratory evidence. *Neuro Endocrinol Lett* 2006;27 Suppl 1:31-5.

24. Sicilia A, Cuesta S, Coma G, et al. Titanium allergy in dental implant patients: a clinical study on 1500 consecutive patients. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:823-35.

25. Muris J, Feilzer AJ. Micro analysis of metals in dental restorations as part of a diagnostic approach in metal allergies. *Neuro Endocrinol Lett* 2006;27 Suppl 1:49-52.

26. Torgerson RR, Davis MD, Bruce AJ, et al. Contact allergy in oral disease. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:315-21.

27. Wray D, Rees SR, Gibson J, Forsyth A. The role of allergy in oral mucosal diseases. *QJM* 2000;93:507-11.