



Onderzoeksmethoden in de tandheelkunde 3

A.J. Feilzer

Materiaalanalyse in het kader van de diagnostiek van toxische en allergische reacties

Er zijn weinig *in vivo*-onderzoeken gepubliceerd waarin systemische effecten van in de tandheelkunde toegepaste metalen worden beschreven. Wel is met *in vitro*-onderzoeken aangetoond dat vanuit elke metaal bevattende tandheelkundige restauratie, ionen in oplossing gaan. Deze kunnen zich niet alleen in de mond, maar ook verder in het lichaam verspreiden en zo een lichaamsreactie opwekken. Hierbij kan men onderscheid maken tussen frequent voorkomende toxische en zeldzaam voorkomende allergische reacties. Nikkel en palladium worden daarbij als meest allergene elementen herkend. De in deze bijdrage beschreven methode voor metaaldiagnose kan artsen en tandartsen meer inzicht verschaffen in de relatie tussen de samenstelling van tandheelkundige restauratiematerialen en hun gezondheidseffecten.

FEILZER AJ. Onderzoeksmethoden in de tandheelkunde 3. Materiaalanalyse in het kader van de diagnostiek van toxische en allergische reacties. Ned Tijdschr Tandheelkd 2004; 111: 357-360.

Inleiding

In de afgelopen vijftig jaar is het aantal verschillende materialen dat bij genees- en/of tandheelkundige behandelingen wordt toegepast enorm toegenomen. Hiermee is ook de kans op ongewenste bijwerkingen groter geworden. Wanneer deze bijwerkingen symptomen veroorzaken in en/of om de mond, zoals contactallergieën, is de kans groot dat de tandheelkundige voorziening in verband wordt gebracht met deze symptomen. Bij systemische effecten is de kans daarop kleiner.

Fabrikanten van tandheelkundige materialen zijn verplicht om hun producten uitgebreid op algemene biocompatibiliteitsaspecten te testen. Desondanks staan de tandarts weinig mogelijkheden ter beschikking om de biocompatibiliteit op individueel niveau te onderzoeken. In het patiëntendossier worden de gebruikte materialen meestal op generiek niveau gespecificeerd met als gevolg dat meer specifieke informatie over de door de tandarts toegepaste materialen vaak zeer moeilijk of niet valt te achterhalen. Deze informatie is wel nodig omdat patiënten slechts op bepaalde bestanddelen van restauratiematerialen reageren. Bij allergieën bijvoorbeeld reageert men vaak op het nikkel, dat ook in een hoogedele legering kan voorkomen en niet op de andere bestanddelen. De productnaam biedt dan onvoldoende informatie. Zelfs als men in staat is om een zeer gedetailleerd beeld van de toegepaste materialen te verkrijgen, is het de vraag of dat voldoende is voor het beoordelen van mogelijke tandheelkundige oorzaken van algemene symptomen. Een complicerende factor is namelijk het feit dat in de tandheelkunde nog niet verharde vulmaterialen in de mond van de patiënt worden verwerkt tot een verhard eindproduct, terwijl de fabrikant juist de eigenschap

pen van een onder optimale omstandigheden verhard eindproduct specificeert. Onder klinische omstandigheden kunnen gedurende het verwerkingsproces van deze materialen bovendien procedurefouten optreden, die grote effecten hebben op het eindproduct en daarmee op de biologische acceptatie van het materiaal door de patiënt. Zo kunnen uit onvolledig verharde composietrestauraties in vergelijking tot een goed gepolymeriseerde restauratie over een langere periode restmonomeren lekken. Hetzelfde geldt voor kronen en bruggen die buiten de mond door de tandtechnicus worden vervaardigd van speciale tandheelkundige metaallegeringen. Ook hier kunnen procedurefouten in de productie tot minder biocompatibele materialen leiden. Voor het gietproces dient de legering te worden gesmolten en zijn deze metalen in elkaar opgelost. Het is de bedoeling dat, na afkoeling en stolling, een zogeheten vaste oplossing ('solid solution') ontstaat. Als gevolg van procedurefouten kan segregatie van de verschillende fasen (metalen) in een legering optreden. Daardoor ontstaan microscopisch kleine eilandjes van de originele metalen (fasesegregatie). Zo neemt de kans op elektrolytische corrosie toe, met als gevolg een vergrote kans op het vrijkomen van metaalionen uit de legering.

Allergologen hebben tegenwoordig de beschikking over een speciale tandheelkundige testbatterij voor het uitvoeren van een epicutaantest (Van Loon *et al*, 1986). Wanneer hiermee een allergie voor bepaalde grondstoffen wordt vastgesteld, heeft men echter grote moeite om te achterhalen of deze metalen deel uitmaken van de in de mond aanwezige restauraties. De documentatie over in tandheelkundige restauratiematerialen voorkomende allergene grondstoffen valt vaak moeilijk te achterhalen (tab. 1). De sectie Tandheelkundige Materiaalwetenschappen van het Academisch

Samenvatting

Trefwoorden:

- Materiaalkunde
- Allergie
- Toxiciteit

Uit de sectie Tandheelkundige Materiaalwetenschappen van het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA).

Datum van acceptatie:

14 juli 2004.

Adres:

Prof.dr. A.J. Feilzer
ACTA
Louwesweg 1
1066 EA Amsterdam
a.feilzer@acta.nl

Tabel 1. Allergenen in tandheelkundige producten (naar Wirz en Schmidli 1990; Wirz, 1993).

| Toepassing | Componenten | Allergeen |
|--|---|--|
| Prothesekunststoffen | Polymethylmethacrylaat (PMMA) | Hydrochinon Restmonomeer Benzoylperoxide Kleurstoffen |
| Afdrukmaterialen | Polyetherbasis (Impregum) Stent's/Kerr-pasta ZnO-eugenolpasta's | Methyldichloorbenzool-sulfonaat Colofonium Perubalsem Eugenol |
| Cementen op ZnO-eugenolbasis | ZnO Eugenol | Eugenol Perubalsem Ethoxybenzoezuur Colofonium |
| Metalen/legeringen | Edelmetaal- of onedelmetaallegeringen | Au, Ag, Be, Cu, Cd, Cr, Co, Ga, Hg, In, Ni, Pa, Pd, Pt, Rb, Sn, Zn, etc. |
| Vulmaterialen op kunststofbasis | Bis-GMA, Polyurethaan, TEGDMA, HEMA | Bisphenol A Tertiaire aromatische amine Methylmethacrylaat Hydrochinon Benzoylperoxide |
| Cofferdam Intermaxillair elastiek Handschoenen | Rubber | Latex |
| Fissuurlak | Kunststoffen Epoxyharsen | Methylmethacrylaat Vinylchloride Vinylacetaat |
| Antiseptica | Desinfectiemiddelen | Formaline Fenolderivaten Hg-derivaten |
| Analgetica | Pijnstillers | Acetylsalicylzuur |
| Wond- en infectie-behandeling | Antibiotica | Penicilline |
| Wortelkanaalvulmateriaal | Guttapercha ZnO-eugenolderivaten Colofonium | Eugenol Perubalsem |

Tabel 2. Lokaal toxische reacties in de mondholte zoals ze door de patiënt worden beschreven met het daarbij passende objectieerbare klinische beeld (naar Wirz en Schmidli 1990; Wirz, 1993).

| Subjectief | Objectief |
|--|---|
| Droge mond | Roodheid van de slijmvliezen |
| Vreemde smaak (metaalsmaak) | Zwelling van de slijmvliezen |
| Branderig gevoel aan de slijmvliezen en de rand van de tong en wangen met of zonder roodheid | Erosief slijmvlies |
| Vreemd gevoel | Gingivitis |
| Lokale en gegeneraliseerde uitstraling van pijn in het kaak- en aangezichtsgebied | Gingivahyperplasieën |
| Ontstekingen van de gingiva bij pijler-elementen en/of implantaten | Lokale parodontale of peri-implantaire ontstekingen |
| Beweeglijkheid van pijlerelementen en implantaten | Verkleuring van de harde en/of weke delen Afbraak van dentine en alveolair bot Afbraak van het peri-implantaire bot Necrose van bot en/of weke delen |

Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA) wordt daarom regelmatig geconsulteerd door (tand)artsen en patiënten met vragen over de samenstelling van vulmaterialen en mogelijke problemen ten aanzien van de biologische acceptatie (biocompatibiliteit) van deze materialen door het menselijk lichaam. In deze bijdrage wordt een methode toegelicht waarmee men in de mond voorkomende restauraties op hun metaalsamenstelling kan analyseren zonder dat dit de levensduur van de restauratie beperkt.

Allergie en tandheelkunde

Bij overgevoeligheid voor materialen kan men onderscheid maken tussen allergische en toxische reacties. Bij overgevoeligheid voor materialen in de mond gaat het in eerste instantie bijna zonder uitzondering om lokale toxische reacties, die onafhankelijk naast een allergie kunnen voorkomen (tab. 2) (Wirz, 1993). Allergische reacties op tandheelkundige materialen komen regelmatig voor en kunnen pas na maanden of jaren manifest worden (Hensten-Pettersen, 1992; Garhammer *et al.*, 2001; Geurtsen, 2002). Bij een allergische reactie is het humorale of immuunsysteem actief en bij een toxische reactie het cellulair afweersysteem. Beide soorten reacties kunnen worden veroorzaakt door ionen die uit tandheelkundige materialen vrijkomen. Metalen, die in geïoniseerde vorm uit een restauratie vrijkomen, kunnen, afhankelijk van de pH-waarde, in en door verschillende harde en zachte weefsels van het lichaam diffunderen en lokaal toxische reacties veroorzaken (afb. 1). De lokale klinische symptomen bestaan uit pijn, zwelling, ontsteking en necrose van het parodontium en het onderliggende kaakbot. Afhankelijk van hun potentie en hun concentratie vertonen toxische metaalionen een vergelijkbaar klinisch effect op het parodontium als antigenen, enzymen en toxinen van bacteriën (Wirz, 1993). Nikkel, cadmium, beryllium, indium en gallium, metalen die in tandheelkundige legeringen worden toegepast, beschikken over een zeer hoge toxische en allergene potentie op biologische systemen (Wataha en Hanks, 1996).

Lokaal toxische reacties op tandheelkundige materialen komen bij vrouwen ongeveer driemaal zo veel voor als bij mannen en treden in de regel direct op na het plaatsen van de restauratie (Wirz, 1993). Helaas kunnen toxische reacties niet met een epicutaantest worden vastgesteld. Een belangrijk symptoom is een metaalsmaak, die vrijwel altijd een teken van corrosie is, zelfs al is die zeer gering. Fabrikanten van in de tandheelkunde toegepaste edelmetallegeringen claimen dat de legeringen zich in de mondholte bijzonder inert gedragen. Klinisch en experimenteel onderzoek naar corrosie toont echter aan dat er in de mond onder bepaalde omstandigheden situaties kunnen ontstaan, waarbij zelfs betrouwbare edelmetallegeringen met een hoog goudgehalte corroderen (Hensten-Pettersen, 1992; Geurtsen, 2002). Ook in deze hoogedele legeringen kunnen allergene bestanddelen voorkomen, zoals nikkel, platina of palladium.

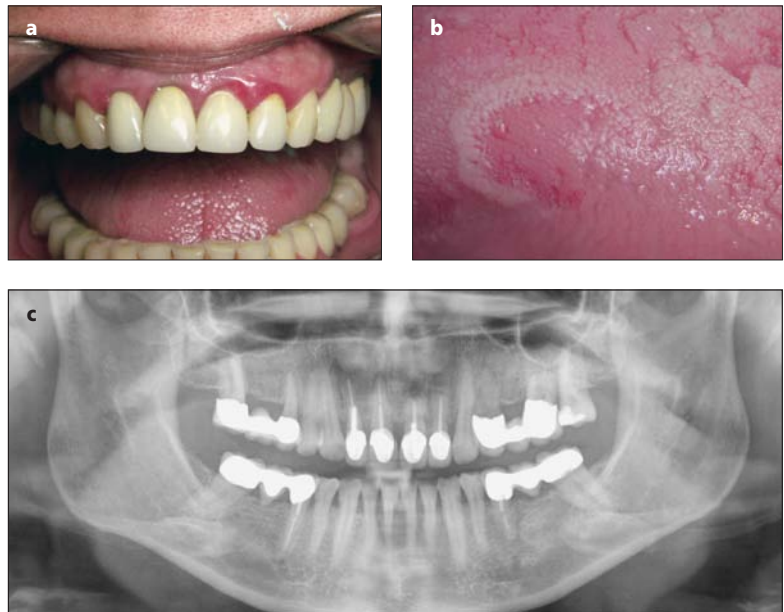
De schadelijke gevolgen van een niet-biocompatibele grondstof in tandheelkundige restauratiematerialen manifesteren zich slechts zelden als een allergische reactie, zoals bij nikkelallergie het geval is. De zichtbare symptomen van lokale allergische reacties in de mond zijn lichte tot erge roodheid en zwelling. In ernstige gevallen treedt erosie- of zweervorming op en worden ook symptomen buiten de mond zichtbaar. Subjectieve symptomen zijn onder andere verlies van smaak, een droge mond gevoel, een brandend gevoel en pijn (Van Loon, 1989). Daarnaast kunnen lichenoïde afwijkingen en zwelling en pijn van de zachte orale weefsels worden waargenomen. Ook de tong kan afwijkingen vertonen die de oppervlaktestructuur, lokale erosie van de tong of de tong doen lijken op een landkaart (lingua geographica). In de wetenschappelijke literatuur is echter veel discussie of de afwijkingen aan de tong ontstaan als gevolg van materiaal incompatibiliteit. Het is ook de vraag of de klachten van patiënten die lijden aan het zogeheten 'burning mouth syndrome' worden veroorzaakt door een allergische reactie op in de mond gebruikte metalen (Bergdahl *et al*, 1994).

Naar alle waarschijnlijkheid wordt de frequentie van allergische reacties onderschat, omdat de kans groot is dat lokale allergische reacties in de mond worden gediagnosticeerd en behandeld als parodontale ontsteking (Lamster *et al*, 1987; Wirz, 1993). Buiten de mond kunnen ook symptomen optreden ten gevolge van een allergische reactie op metalen die in de mond voorkomen. Zo werd een hoge sensitisatiegraad op palladium (8,3%) gevonden bij eczeempatiënten (Aberer *et al*, 1993). Hoewel niet direct een causaal verband kon worden aangetoond, was het voor de auteurs wel aanleiding om de toekomst van tandheelkundige palladium-zilverlegeringen ter discussie te stellen. Strauss en Eggleston (1985) beschrijven een patiënt met een IgA-nefropathie die is ontstaan na plaatsing van kronen. Ze waren vervaardigd van een nikkelhoudende legering. De progressieve proteinurie, een symptoom van IgA-nefropathie, verdween na verwijdering van de kronen.

In de alternatieve geneeskunde worden velerlei klachten, variërend van chronische vermoeidheid tot psychische problemen in verband gebracht met het voorkomen van metalen in de mond.

Analyse tandheelkundige metalen restauraties

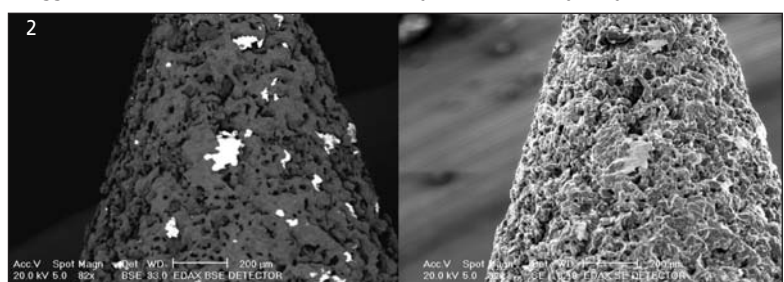
Wanneer bij een patiënt met bovengenoemde symptomen een oorzaak in de mond worden vermoedt, is het noodzakelijk te weten welke materialen in zijn mond voorkomen. De samenstelling van metalen restauraties kan vrij eenvoudig met chemische technieken worden vastgesteld aan de restanten van uit de mond verwijderde restauraties. Uiteraard verdient het de voorkeur de samenstelling te achterhalen, zonder dat een invasieve ingreep, waarbij de meestal kostbare restauratie moet worden verwijderd, noodzakelijk is. In de literatuur zijn enkele methoden beschreven (Wirz en Schmidli, 1990; Forsell *et al*, 1997; Minagi *et al*, 1999). Op basis van deze methoden heeft ACTA een eenvoudig

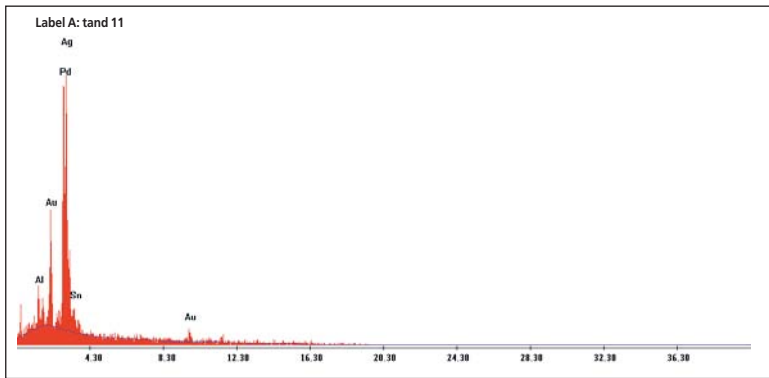


Afb. 1. a. Vier nikkelhoudende kronen op bovenincisieven met roodheid en zwelling van de gingiva. Het klinische beeld past bij een lokale allergische en toxische reactie van de gingiva. Tussen deze reacties valt geen oorzakelijk onderscheid te maken. b. Een lokale erosieve afwijking van de tong van dezelfde patiënt. De oorzaak kan liggen in direct contact met een metaal-porseleinbrug die is gemaakt van een palladium-zilverlegering. c. Een orthopantomogram van dezelfde patiënt. Volgens epicutaan allergologisch onderzoek reageert de patiënt sterk positief op palladium en nikkel. Uit de metaalanalyse van alle kronen bleek dat de vier frontkronen voor meer dan 60% nikkel bevatten en de 4 bruggen van een palladium-zilverlegering waren vervaardigd.

uitvoerbare, nog experimentele onderzoeksmethode ontwikkeld die de tandarts in staat stelt om op basis van een microscopisch klein te nemen monster van de restauratie, een indruk van de samenstelling ervan te verkrijgen. De restauratie functioneert, na polijsten, zonder beperking. In principe is deze methode gelijk aan de al eerder in de literatuur beschreven methoden, met dien verstande dat voor deze methode een microscopisch klein monster voldoende is voor het onderzoek. Met een in een rood hoekstuk gemonteerd peervormig alpine slijpsteentje wordt het oppervlak van de te onderzoeken restauratie kortstondig bewerkt. Hierdoor blijven splintertjes ter grootte van 20-100 μm van de metaallegering achter op het oppervlak van het slijpsteentje (afb. 2). Dit is genoeg om in een scanningelektronenmicroscop, die is voorzien van EDAX-analyseapparatuur ('energy dispersive x-ray fluorescence'), een röntgenfluorescentiespectrum te vervaardigen (afb. 3). Analyse van het spectrum leidt tot een redelijk be-

Afb. 2. Een scanningelektronenmicroscopische opname waarbij met behulp van de backscattersensor (links) de metaaldeeltjes op het peervormige alpine slijpsteentje kunnen worden teruggevonden. Met de normale sensor (rechts) zijn de metaaldeeltjes vrijwel niet te vinden.





Afb. 3. Een met EDAX vervaardigd röntgen-fluorescentiespectrum van een goud-palladium-zilverlegering.

trouwbaar kwalitatieve en kwantitatieve schatting van de samenstelling van de toegepaste metaallegering. Met deze methode kunnen alle metalen zwaarder dan beryllium worden aangetoond als deze in een concentratie groter dan 0,1-0,2 gewichtpercentage in een legering voorkomen. Extreem lage concentraties (< 0,1%) van 'onzuiverheden' in legeringen kunnen daarom niet met deze methode worden aangetoond. Evenmin kan men de samenstelling van opbouwrestauraties onder bestaand kroon- en brugwerk met deze methode vaststellen. Voor elke restauratie kan men de behandeling met een nieuw alpinesteentje herhalen.

Aanwijzingen voor de praktijk

In het algemeen verdient het de voorkeur zo min mogelijk verschillende metaallegeringen in één mond toe te passen. Zo worden galvanische reacties voorkomen die een verhoogde corrosie van de meest onedele legeringscomponenten kunnen veroorzaken. Daarmee wordt een verhoogde blootstelling van de patiënt aan metaalionen beperkt. Vanuit deze optiek wordt ook aanbevolen om een gegoten opbouwrestauratie van hetzelfde metaal te vervaardigen als de daarop te plaatsen kroon en om een eventueel aanwezige amalgaamrestauratie in een te kronen gebitselement reeds voor de kroonpreparatie te vervangen en dan een metaalvrij restauratiemateriaal te gebruiken.

Voordat de tandarts overgaat tot het vervaardigen van prothetische voorzieningen is het belangrijk dat hij een schatting maakt van de kans dat de patiënt allergisch reageert op de te gebruiken metaallegeringen. Een goede allergieanamnese kan hierbij helpen. Is de patiënt in het algemeen allergisch; is er bijvoorbeeld sprake van auto-immuunziekten, hooikoorts of een allergie voor antibiotica? Zijn er in het verleden afwij-

kende reacties geweest op specifieke metalen die bijvoorbeeld voorkomen in juwelen (oorbellen, piercings enzovoorts), in spijkergoed (metalen knopjes), in een 'intra-uterine device' (spiraaltje) enzovoorts? Ook vaccinatiemiddelen, neus-, oogdruppels of contactlensvloei-stoffen en cosmetica kunnen allergene stoffen bevatten, bijvoorbeeld het kwikhoudende conserveermiddel thiomersal. De kleurstoffen van tatoeages zijn ook vaak op metaalzouten gebaseerd (geel-cadmium, groen-chroom en rood-kwik). Een gezwollen, geïrriteerde tatoeage kan dus een metaalallergie doen vermoeden.

Wanneer een vermoeden op allergieën bestaat, kan men de patiënt naar een allergoloog verwijzen. Een verwijzing naar ACTA's kliniek voor orale diagnostiek behoort ook tot de mogelijkheden. Daar kan een specifiek tandheelkundig allergisch onderzoek worden uitgevoerd.

Literatuur

- ABERER W, HOLUB H, STROHAL R, SLAVICEK R. Palladium in dental alloys- the dermatologists' responsibility to warn? *Contact Dermatitis* 1993; 28: 163-165.
- BERGDAHL BJ, ANNEROTH G, ANNEROTH I. Clinical study of patients with burning mouth. *Scand J Dent Res* 1994; 102: 299-305.
- GARHAMMER P, SCHMALZ G, HILLER KA, REITINGER T, STOLZ W. Patients with local adverse effects from dental alloys: frequency, complaints, symptoms, allergy. *Clin Oral Investig* 2001; 5: 240-249.
- GEURTSSEN W. Biocompatibility of dental casting alloys. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 71-84.
- HENSTEN-PETERSEN A. Casting alloys: side-effects. *Adv Dent Res* 1992; 6: 38-43.
- FORSELL M, MARCUSON JA, CARLMARK B, JOHANSSON O. Analysis of the metal content of in vivo-fixed dental alloys by means of a simple office procedure. *Swed Dent J* 1997; 21: 161-168.
- LAMSTER IB, KALFUS DI, STEIGERWALD PJ, CHASENS AI. Rapid loss of alveolar bone associated with nonprecious alloy crowns in two patients with nickel hypersensitivity. *J Periodontol* 1987; 58: 486-492.
- LOON LAJ VAN, ELSAS PW VAN, JOOST T VAN, DAVIDSON CL. Test battery for metal allergy in dentistry. *Contact Dermatitis* 1986; 14: 158-161.
- LOON LAJ VAN. Allergic contact stomatitis to metals in dentistry. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1989. Academisch proefschrift.
- MINAGI S, SATO T, SUZUKI K, NISHIGAWA G. In situ microsampling technique for identification of elements of a restoration with exposed metal to identify potential allergens. *J Prosthet Dent* 1999; 82: 221-225.
- STRAUSS FG, EGGLESTON DW. IgA nephropathy associated with dental nickel alloy sensitization. *Am J Nephrol* 1985; 5: 395-397.
- WATAHA JC, HANKS CT. Biological effects of palladium and risk of using palladium in dental casting alloys. *J Oral Rehabil* 1996; 23:309-320.
- WIRZ J, SCHMIDLI F. Clinical testing of alloys (1). *Quintessenz* 1990; 41: 1875-1880.
- WIRZ J. Schädigung des Parodontes durch zahnärztliche Werkstoffe. *Zahnärztl Welt* 1993; 102: 146-162.

Summary

Key words:

- Material sciences
- Allergy
- Toxicity

Research methods in dentistry 3. Material analysis for the diagnostics of toxic and allergic reactions to dental metal restorative materials

In dentistry studies concerning systemic effects of dental materials are scarce. However, *in vitro* research showed that from each metal-containing restoration ions will be released. These metal ions can be spread locally but also in the entire human body and initiate an immune response. Nickel and palladium are recognized as the most allergenic elements. In this manuscript a method for evaluation of the alloy composition is described which may help dentists to reveal the relation between alloy composition and health effects.