

Het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en verschijnt 10x per jaar in een oplage van 1.200 exemplaren. Het NTVDV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.



HOOFDREDACTIE

Dr. Rob C. Beljaards
Centrum Oosterwal
Binnenweg 209 | 2101 JJ Heemstede
Sandstep Healthcare Invest
Biltseweg 14 | 3755 ME Bosch en Duin
T 06-51610799 | E-mail: r.beljaards@nvdv.nl

Het katern Vereniging valt onder de verantwoordelijkheid van het bestuur van de NVDV.

De inhoudelijke verantwoordelijkheid van congres- en nascholingsnummers berust bij de gastredactie van het betreffende nummer.

THEMA / WETENSCHAP / VERENIGING

REDACTIE

Dr. M.W. Bekkenk (*Domeingroep pigmentstoornissen*)
Dr. A.M. van Coevorden (*Domeingroep cosmetische dermatologie*)
P.K. Dikrama (*Domeingroep haar & nagels*)
Dr. M.B.A. van Doorn (*Domeingroep inflammatoire dermatosen*)
Dr. R. van Doorn
Dr. S. van der Geer-Rutten (*Domeingroep dermatochirurgie & lasers*)
Dr. A. Galimont-Collen (*Domeingroep dermatotherapie*)
Dr. S.M. Habib
F.M. Homan
C.J. de Jonge (*Domeingroep kinderdermatologie*)
M.J. Jonker (*Domeingroep anogenitale dermatosen*)
Dr. N.A. Kukutsch
Dr. T.M. Le
Dr. A.J. Onderdijk
Prof. dr. T. Rustemeyer (*Domeingroep allergie & eczeem*)
M. Tebbe-Gholami (*Domeingroep oncologie*)
Dr. H.B. Thio (*Domeingroep huidinfecties en SOA*)
Dr. M.B. Visch (*Domeingroep Vaten*)

WERKGROEP 'IN HET KORT'

M.W.D. Brouwer
A.L. Nguyen
Dr. N.A. Ipenburg

BEELDREDACTIE

Lies Rijksen
Virginia Hercules

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij:
zie www.nvdv.nl > professionals > dermatologie >
tijdschriften en boeken > NTVDV.
Hier vindt u ook het Toestemmingsformulier patiënt.

UITGEVER EN ADVERTENTIES

Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie
Domus Medica | Postbus 8552 | 3503 RN Utrecht
Jannes van Everdingen (j.vaneverdingen@nvdv.nl)
Frans Meulenberg (f.meulenberg@nvdv.nl)

REDACTIESECRETARIAAT

redactie@nvdv.nl

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponseleer

VORMGEVING EN TRAFFIC

Daniël Gerritsen (www.dandez.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2023 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ISSN 0925-8604

ABONNEMENTEN

Standaard € 250,- per jaar.
Studenten (NL) € 120,- per jaar.
Buitenland € 375,- per jaar.
Losse nummers € 32,50.
Contactadres: redactiesecretariaat

INHOUD

(Gastredacteurs: prof. dr. Jan G.A.M. de Visscher en prof. dr. Thomas Rustemeyer)

THEMA ORALE PATHOLOGIE

- 3** Voorwoord: Is je mondholte vrij?
- 3** Bij dit themanummer
- 4** Witte afwijking van het mondslijmvlies: leukoplakie
- 9** Tandheelkundige materialen en mondverzorgingsproducten die contactallergieën kunnen geven
- 15** Resultaten enquête onder dermatologen over mondzorg
- 17** Kennis en attitude van mondzorgverleners in Nederland over huidafwijkingen
- 19** Mucosale afwijkingen bij blaarvormende auto-immuunziekten
- 24** Ulceraties van het mondslijmvlies
- 29** Excerpten
- 33** Wat is er bekend over de diagnostiek en behandeling van herpes labialis?
- 37** Het basaalcelnaevussyndroom: raakvlak tussen tandheelkunde en dermatologie
- 41** Lichen planus

VERENIGING

- 47** NVDV-standpunt Gebruik van Treclinac® bij huidmaligniteiten in de voorgeschiedenis

ILLUSTRATIE OMSLAG

© Cartoon van Fokke & Sukke, gemaakt door John Reid, Bastiaan Geleijnse en Jean-Marc van Tol.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie of producten van advertenties.

SPECIALS

Het is van belang dat u er rekening mee houdt dat het tijdschrift maximaal 50 redactionele pagina's mag bevatten. Als het meer dan 50 pagina's worden, dan worden de extra kosten die hieraan zijn verbonden doorberekend aan uw organisatie, tenzij u van tevoren met de NVDV andere afspraken hebt gemaakt over de verdeling van deze kosten. De kosten bedragen € 350,- per 4 gedrukte pagina's.



Is de mondholte vrij?

Rob Beljaards¹, James Huddleston Slater²

Het is al bijna 40 jaar geleden dat ik - Rob Beljaards - in opleiding was tot dermatoloog. De toenmalig opleider, professor Van Dijk, sloot het ritueel van supervisie bij patiënten met inflammatoire huidziekten stevast af met de vraag “mondholte vrij?”, waarna hij de spreekkamer uit beende en de jonge dokter met de patiënt confuus achterliet. De toentertijd zo noodzakelijk geachte inspectie van de mondholte blijkt achteraf een niet zo overbodige handeling; het heeft mij in mijn carrière zeker enkele keren op het spoor van een juiste diagnose gezet. Voor mij, James Huddleston Slater, is het nu zo’n 30 jaar geleden dat ik het boek ‘Pathologie van de mondholte’ van professoren Van der Waal en Van der Kwast onder ogen kreeg. Het maakte diepe indruk op mij. Eerst alleen de plaatjes, later ook de inhoud. In mijn carrière heb ik mede daardoor tienmaal als eerste pathologie in de mondholte zelf en daardoor in een vroeg stadium ontdekt. Tien keer, 10 patiënten. Ik kan ze allemaal nog voor de geest halen. Laatst bedankte een van hen

mij dat ik zo kordaat was geweest bij de doorverwijzing. Hij had achteraf gezien enige tijd last, maar niemand wist dat het probleem vanuit de mondholte kwam. Ik wel en dat maakte indruk.

De mondholte is een gebied waar veel disciplines elkaar ontmoeten: tandartsen, dermatologen, mka-chirurgen en kno-artsen. Maar daar waar dermatologen patiënten op incidentele basis ontmoeten, komen tandartsen juist wel regelmatig in contact met hun mondholtes. Zij zullen daardoor bij uitstek veranderingen aan het mondslijmvlies en tong kunnen waarnemen. Tandartsen en dermatologen kunnen, of moeten, elkaar helpen bij de kennis over en de behandeling van mondziekten. Deze speciale editie is een vrucht van een eendrachtige samenwerking tussen het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie en het Nederlands Tijdschrift voor Tandheelkunde, en is een uiting van deze belangrijke samenwerking.

¹ Dermatoloog en hoofdredacteur NTvDV

² Tandarts-gnatholoog en hoofdredacteur NTVT



Bij dit themanummer

Jan de Visscher¹, Thomas Rustemeyer²

Wanneer een patiënt zich met een afwijking aan de huid en mondslijmvlies bij zijn huisarts meldt dan zal die, in geval van een niet duidelijke diagnose of voor bevestiging van de vermoede diagnose, de patiënt verwijzen naar een dermatoloog. Als het alleen een afwijking van het mondslijmvlies betreft verwijst de huisarts naar een tandarts, dermatoloog, kno-arts of mka-chirurg. De voorkeur van de huisarts voor een bepaald specialisme is niet altijd duidelijk.

In een vragenlijstonderzoek onder dermatologen hebben wij gevraagd naar hun verwijzingspatronen en ook hun eigen kennis op het gebied van mondslijmvliesafwijkingen aan te geven. De uitkomsten hiervan vindt u ook in dit tijdschrift.

Tandartsen verwijzen een patiënt met een mond- of huidafwijking rondom de mond verwijzen naar een mka-chirurg en niet naar een huisarts of huidarts. Dit wordt toch als een drempel ervaren en een mka-chirurg is voor hen wat meer vertrouwd. Huidkanker komt vooral voor bij de oudere mens en omdat

steeds meer mensen tot op hoge leeftijd (een deel) van hun identiteit behouden en met enige regelmatig een mondzorgverlener bezoeken, bestaat de kans dat zij ouderen zien met een huidafwijkingen van het aangezicht. Verwacht mag worden dat de mondzorgverlener hier aandacht aan schenkt. Mondzorgverleners zouden een rol kunnen vervullen bij het signaleren van huidafwijkingen en het vervolgens verwijzen van de patiënt. Hun kennis over de meest gangbare huidafwijkingen van het aangezicht is echter beperkt, zoals blijkt uit een vragenlijstonderzoek onder tandartsen en mondhygiënist, waarvan de uitkomsten in dit tijdschrift worden besproken. Om deze signalerings- en verwijzingsrol naar behoren te kunnen vervullen, zijn aanvullende scholing over het uitvoeren van onderzoek van de huid van het hoofd-halsgebied, aspecten van huidafwijkingen en hoe en naar wie te verwijzen noodzakelijk. Onderwijs over huidafwijkingen zou onderdeel kunnen zijn van het curriculum tandheelkunde.

¹ Mka-chirurg en redacteur NTVT

² Dermatoloog en redacteur NTvDV



Witte afwijking van het mondslijmvlies: leukoplakie

J.G.A.M. de Visscher¹, E.H. van der Meij²

Leukoplakie is een voornamelijk witte verandering van het mondslijmvlies, die klinisch niet wordt herkend als een bekende entiteit. Jaarlijks ontaardt 2-4% van de leukoplakieën in een plaveiselcelcarcinoom. De aanwezigheid en mate van epitheeldysplasie is de belangrijkste voorspeller voor mogelijke maligne onttaarding. Daarom moet van elke leukoplakie, ook van een klinisch ogenschijnlijke 'rustige' laesie, een biopt worden genomen. Tot op heden is nooit aangetoond dat door verwijdering van orale leukoplakie maligne transformatie daadwerkelijk kan worden voorkomen; de kans hierop is even groot bij wel als bij niet behandelen.

INLEIDING

Witte veranderingen van het mondslijmvlies kunnen uiteenlopende oorzaken hebben. Het onderscheid tussen klinisch ogenschijnlijk min of meer gelijkende witte afwijkingen is niet altijd eenvoudig maar wel van belang omdat er sprake kan zijn van een potentieel maligne of zelfs maligne aandoening. Meestal beperkt de witte afwijking zich tot de mond maar kan ook onderdeel zijn van mucocutane ziekten zoals bij bepaalde aangeboren afwijkingen of systemische ziekten. De mondlasies geven meestal geen tot nauwelijks klachten maar sommige, bijvoorbeeld orale lichen planus en orale chronische graft-versus-hostziekte, kunnen hinder en pijnklachten veroorzaken. De anamnese, het klinisch aspect, de aan- of aanwezigheid van klachten, de plaats in de mond, het

focaal of multifocaal voorkomen en vooral enige ervaring van de arts met mondslijmvliesafwijkingen kunnen een aanwijzing geven voor een vermoedelijke (differentiële) diagnose. Wanneer de diagnose niet duidelijk is of bevestiging van de klinische diagnose gewenst is, is aanvullend onderzoek nodig, meestal door middel van een proefexcisie en histopathologisch onderzoek. Tabel 1 geeft een overzicht van de voornamelijk witte afwijkingen van het mondslijmvlies en enkele klinische diagnostische criteria. Orale leukoplakie is een voornamelijk witte afwijking van het mondslijmvlies die maligne



Afb. 1. Alveolar ridge keratosis is geen leukoplakie maar betreft een witte verandering die kenmerkend is gelegen op de top van de gedeeltelijk of volledig edentate processus alveolaris, in dit geval in het trigonum retromolare gebied. Het wordt veroorzaakt door langdurige intermitterende mechanische belasting van de gingiva door kauwen of frictie van de gebitsprothese.



Afb. 2. Stomatitis nicotina, ook wel leucokeratosis nicotina palati of rokers palatum genoemd, wordt gekenmerkt door diffuus witte of licht grijze veranderingen van het slijmvlies van het palatum durum met talrijke, licht verheven papels met centraal rode puntjes die berusten op ontstoken uitvoeropeningen van de accessoire speekselklieren. De afwijking betreft geen potentieel maligne afwijking en verdwijnt meestal enkele maanden na staken van de rookgewoonte.

- ¹ Mka-chirurg, afdeling Mondziekten, afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie van het Amsterdam UMC, locatie VUmc/Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam
- ² Mka-chirurg, afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie van het Medisch Centrum Leeuwarden en afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie van het Amsterdam UMC, locatie VUmc/Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam

Tabel 1. Overzicht van witte of voornamelijk witte, definieerbare afwijkingen van het mondslijmvlies en enkele klinisch diagnostische criteria.

Afwijking	Klinisch criterium
Lokale oorzaken	
Chemische beschadiging - Chemicaliën, geneesmiddelen - Snuff geïndureerde keratose	Anamnese; aspirine/paracetamollesie Waar snuff is aangebracht, plaque, gingivaretractie
Contactlaesie	Wang, tongrand, relatie met amalgaam- of composietrestauratie
Huidtransplantaat	Anamnese
Materia alba	Afveegbaar
Mechanische beschadiging - Alveolar ridge keratosis - Frictional laesie - Linea alba - Morsicatio	Top edentate (deel) processus alveolaris, irritatie ten gevolge van gebitsprothese Meestal gingiva, mechanische irritatie (tandenpoetsen) Wang, lijn op niveau occlusievlak, meestal dubbelzijdig Wang, tongrand, lip, vaak dubbelzijdig, schilfering
Thermische beschadiging - Stomatitis nicotina - Verbranding	Palatum durum, rode puntjes, pijnproken Anamnese, voedsel, dranken, tandartsboor
Aangeboren oorzaken	
Fordyce's spots	Wang, lip
Leukoedeem	Wang, dubbelzijdig, raciaal
Genodermatosen - Ziekte van Darier - Dyskeratosis congenita - Hereditaire benigne intra-epitheliale dyskeratose - Pachyonychia congenita - Witte sponsnaevus	Palatum durum, alveolaire mucosa, papels - schilferende dyskeratosis huid, groeven nagels Wang, tong – dystrofische – dysplastische nagels, reticulair huidpigmentatie, oog- en gebitsafwijkingen Wang, lip, dubbelzijdig - epitheliale plaques bulbaire conjunctiva Tongrand, dubbelzijdig - nagel dystrofie, focale palmoplantaire keratoderma Wang, dubbelzijdig, sponsachtig
Infectieuze oorzaken	
Syfilis, secundaire stadium	Vooraf tong, mucoze plaques
Candidiasis, pseudomembraneuze vorm	Afveegbaar, daaronder erytheem
Harige leukoplakie	Tongrand, dubbelzijdig
Papillomateuze afwijkingen - Papilloom - Condyloma accuminata - Multifocale epitheliale hyperplasie	Palatum, tong, lip, bloemkoolachtig, meestal solitair Ook anogenitale wratten Wang, lip, tong, multipel papels
Niet-infectieuze oorzaken	
Harige leukoplakie	Dubbelzijdig tongranden, HIV-infectie
Lichen planus	Reticulair/erosief, wang, tongranden, gingiva, symmetrisch
Lichen sclerosus	Strak, littekenvorming
Lingua geografica	Tongrug, wisselt in de tijd
Lupus erythematosus	Erosief met dunne lijntjes, huidafwijkingen
(Potentieel) Maligne oorzaken	
Graft-versus-hostziekte	Wang, tong, lip, diffuus, atrofie, erosie, ulceraties
Leukoplakie	Homogeen, niet-homogeen, soms verrucoseus, solitair of multipel
Plaveiselcelcarcinoom	Meestal exofytische groei, ulceratie, induratie bij palpatie
Verrucose hyperplasie/verruceus carcinoom	Onregelmatig, exofytisch, wratachtig

kan onttaarden en deze diagnose heeft dus consequenties voor het beleid. In deze bijdrage worden daarom enkele aspecten van orale leukoplakie besproken.

LEUKOPLAKIE

Leukoplakie van het mondslijmvlies betreft een klinische diagnose van een overwegend witte afwijking die niet direct als een andere witte, goed definieerbare orale afwijking kan worden herkend of gediagnosticeerd (afb. 1-3). De afwijking, die solitair of multipel kan voorkomen, heeft een verhoogde kans maligne onttaarding. Voor het aangeven van het potentieel maligne karakter van leukoplakie van het mondslijmvlies worden diverse termen gebruikt zoals 'orale potentieel maligne afwijking', 'pre-maligne laesie' of 'precancereuze afwijking'. Maligne onttaarding ontstaat meestal in de leukoplakische

laesie maar kan ook optreden in het slijmvlies in de nabijheid van de leukoplakie, elders in de mondholte of in de bovenste adem- en voedingsweg.

Leukoplakie is wereldwijd de meest voorkomende potentieel maligne afwijking van het mondslijmvlies. [1] De prevalentie van orale leukoplakie in Nederland is niet bekend; wereldwijd komt het bij 1-2% van de volwassen bevolking voor, vooral boven het vijftigste levensjaar. Daarnaast is bekend dat het vaker bij mannen dan bij vrouwen en veel vaker bij rokers dan bij niet-rokers voorkomt. [2,3] Naast roken zijn er geen andere bekende etiologische factoren. Van alle leukoplakieën onttaardt jaarlijks 1-4% in een plaveiselcelcarcinoom. De genoemde percentages hebben een grote marge van onzekerheid vanwege de wisselend gehanteerde definities



Afb. 3. Harige leukoplakie is een uiting van immuundeficiëntie die vrijwel altijd wordt veroorzaakt door het humane immunodeficiëntievirus. Soms is het de eerste uiting van de ziekte. Harige leukoplakie is een definieerbare afwijking en daarom geen leukoplakie. Het is geen potentieel maligne afwijking.

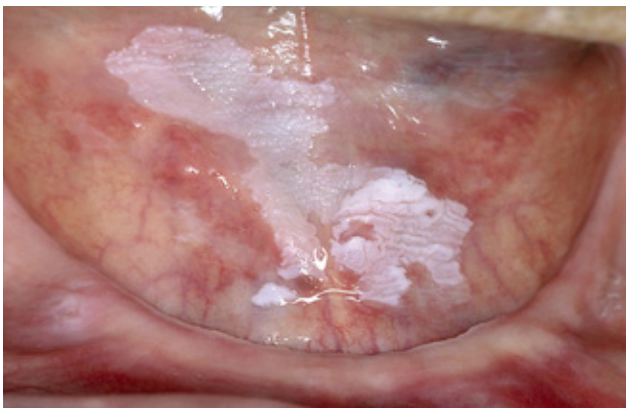
van orale leukoplakie, regionale verschillen, verschillen in onderzoekspopulaties, duur van follow-up en de invloed van de risicofactor roken. [4]

Op basis van het aspect wordt leukoplakie onderverdeeld in homogene leukoplakie dat zich klinisch kenmerkt als een vlakke, egaal witte afwijking en niet-homogene leukoplakie dat zich manifesteert als een niet vlakke, onregelmatige, wit-rode afwijking met soms een verruceus aspect (afb. 4 en 5). Vanwege de combinatie van witte en rode gebieden wordt voor niet-homogene leukoplakie ook wel de term erytroleukoplakie gebruikt. Een derde vorm is de proliferatieve verruceuze leukoplakie waarbij multipale, verruceuze veranderingen worden gezien die gedurende jaren toenemen en waarbij uiteindelijk een groot deel van het mondslijmvlies is aangedaan (afb. 6). Niet-homogene leukoplakie kan, in tegenstelling tot homogene en proliferatieve verruceuze leukoplakie, gepaard gaan met klachten zoals irritatie en lokale pijn zowel spontaan als tijdens het eten en drinken van bepaalde voedingsmiddelen. Homogene leukoplakie komt vaker op de tongranden voor bij niet-rokers terwijl niet-homogene

leukoplakie vaker wordt gezien in de mondbodem bij rokers. De verschillende vormen kunnen naast elkaar voorkomen en in de tijd veranderen; leukoplakie verdwijnt bijna nooit spontaan.

Omdat op basis van het klinisch aspect niet kan worden ingeschat wat zich op histopathologisch niveau afspeelt, is het nemen van een biopsie vereist. Bepaalde kenmerken van de afwijkingen zoals als het klinisch beeld, wel of niet homogeen, de uitgebreidheid en de locatie van de leukoplakie geven geen enkele indicatie voor een mogelijke histopathologische diagnose. [5] Het advies is daarom ook van een klinisch ogenschijnlijk 'rustige' leukoplakie een biopsie te nemen: een excisiebiopsie bij een kleine laesie en een incisiebiopsie, eventueel multipale, bij grote of multifocale afwijkingen. Zoals aangegeven is er vaak een relatie met roken en wordt soms aanbevolen eerst te staken met roken en na enige tijd te beoordelen of de leukoplakie mogelijk deels of volledig is verdwenen. Omdat een eventuele afname van de leukoplakie vaak meer dan 6 tot 12 maanden duurt en volledig staken met roken voor de patiënt vaak heel erg lastig is, is het meestal praktisch niet af te wachten maar een biopsie te nemen. Het histopathologische beeld kan variëren van hyperkeratose, epitheeldysplasie tot een invasief plaveiselcelcarcinoom. De mate van epitheeldysplasie wordt onderverdeeld in geringe, matige en ernstige dysplasie waarbij de graad van epitheeldysplasie de mate aangeeft waarin het epitheel morfologisch is veranderd. [6] Van alle orale leukoplakieën heeft 19%-46% dysplastische epitheliale veranderingen. [4,7]

Bepaalde klinische en histopathologische factoren en biomarkers worden geassocieerd met een verhoogde kans op maligne onttaarding van leukoplakie. Statistisch is er een grotere kans bij vrouwen, afwezigheid van rookgewoonten, niet-homogene leukoplakie, aanwezigheid en mate van epitheeldysplasie, langdurige aanwezigheid van de leukoplakie, grote laesie en lokalisatie in de mondbodem en op de tongranden. [8,9] Deze factoren geven weliswaar een statistisch verhoogde kans maar de waarde hiervan bij de individuele patiënt is slechts beperkt. De effectiviteit en betrouwbaarheid van verschillende biomarkers is beperkt en ze worden daar-



Afb. 4. Homogene leukoplakie in de voorste mondbodem bij een tandeloze patiënt.



Afb. 5. Niet-homogene leukoplakie of erytroleukoplakie van de voorste farynxboog links.



Afb. 6. Proliferatieve verruceuze leukoplakie in de bovenkaak.

om niet gebruikt voor de reguliere histopathologische diagnostiek. [10] De aanwezigheid en mate van epitheeldysplasie is tot nu toe de belangrijkste onafhankelijke risicofactor voor de kans op maligne onttaarding. Overigens kan in leukoplakie met hyperkeratose ook een maligniteit ontstaan, mogelijk omdat in de loop van de tijd dysplastische veranderingen zijn opgetreden. Recent is gedifferentieerde dysplasie als een nieuwe vorm van epitheeldysplasie gedefinieerd die morfologisch verschilt van de bekende epitheeldysplasie en bij aanwezigheid ervan een belangrijke prognostische indicator blijkt te zijn voor de kans op maligne transformatie van orale leukoplakie. [11]

De uitslag van het histopathologisch onderzoek en de uitgebreidheid van de orale leukoplakie bepalen het beleid. Bij hyperkeratose zonder epitheeldysplasie en geringe dysplasie wordt veelal een afwachtend beleid gevolgd. Wanneer er sprake is van matige of ernstige dysplasie dan wordt een beperkte afwijking in zijn geheel verwijderd door middel van chirurgische excisie of door CO₂-laserverdamping. Soms is volledige verwijdering niet mogelijk, zoals bij multifocale leukoplakie of bij een uitgebreide leukoplakie. De gedachte dat door verwijdering van de klinisch zichtbare leukoplakie het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom kan worden voorkomen, is helaas onjuist. Tot op heden is nooit aangetoond dat door verwijdering van orale leukoplakie maligne transformatie daadwerkelijk kan worden voorkomen; de kans hierop is even groot bij wel als bij niet behandelen. [12] Recidieven na behandeling komen vaak voor. Ook kunnen nieuwe leukoplakieën zich elders in het mondslijmvlies ontwikkelen.

Langdurige follow-up van patiënten met leukoplakie toonde dat het percentage jaarlijkse maligne onttaarding nauwelijks veranderde: deze bedroeg 4,9% per jaar. [13] De kans hierop is na jaren dus niet groter of kleiner. Het beleid bestaat daarom uit regelmatig langdurige, bij voorkeur levenslange, controle van een al dan niet verwijderde leukoplakie met als achterliggende gedachte dat in geval van maligne onttaarding de tumor in een vroegtijdig stadium wordt gediagnosticeerd omdat dan de kans op genezing het grootst is. Het tijdsinterval tussen de controles bedraagt ongeveer 6 maanden en wordt bepaald door het klinisch aspect van de leukoplakie en de af- of aanwezigheid en de mate van epitheeldysplasie.

LEERPUNTEN

- Witte verkleuringen van het mondslijmvlies kunnen door velerlei aandoeningen worden veroorzaakt.
- Leukoplakie is een klinische diagnose voor een overwegend witte mondslijmvliesafwijking die niet wordt herkend als een bekende afwijking. Het betreft een potentieel maligne afwijking.
- In geval van een niet duidelijke diagnose vindt aanvullend onderzoek plaats door middel van een proefexcisie en histopathologisch onderzoek.
- Ongeveer 4% van de leukoplakieën ontaardt jaarlijks in een plaveiselcelcarcinoom.

TREFWOORDEN

mondslijmvlies – mondziekten - witte afwijkingen
mondslijmvlies – leukoplakie - oral medicine

KEYWORDS

oral mucosa - oral diseases - white lesions oral mucosa – leukoplakia - oral medicine

LITERATUUR

1. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, Gonzalez-Moles MA, Kerr AR, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis* 2021; 27: 1862-1880.
2. Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol* 2003; 39: 770-780.
3. Mello FW, Miguel AFP, Dutra KL, Porporatti AL, Warnakulasuriya S, Guerra ENS, et al. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med* 2018; 47: 633-640.
4. Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med* 2016; 45: 155-166.
5. Evren I, Brouns ER, Poell JB, Leon J, Wils LJ, Brakenhoff RH, Bloemena E, Visscher JGAM de. Associations between clinical and histopathological characteristics in oral leukoplakia. *Oral Dis* 2021; 29: 696-706. <https://doi.org/10.1111/odi.14038>
6. Reibel J, Gale N, Hille J, et al. Tumours of the oral cavity and mobile

tongue. In: El Nagggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO assification of Head and Neck tumours. 4e ed. Lyon: IARC press, 2017. 112-114.

7. Brouns ER, Baart J, Karagozoglu K, Aartman I, Bloemena E, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients. *Oral Dis* 2014; 20: e19-e24. <https://doi.org/10.1111/odi.12095>
8. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol* 2009; 45: 317-323.
9. Baran CA, Agaimy A, Wehrhan F, et al. MAGE-A expression in oral and laryngeal leukoplakia predicts malignant transformation. *Mod Pathol* 2019; 32: 1068-1081. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0253-5>
10. Villa A, Celentano A, Glurich I, et al. World Workshop on Oral Medicine VII: Prognostic biomarkers in oral leukoplakia: A systematic review of longitudinal studies. *Oral Dis* 2019; 25: 64-78.
11. Wils LJ, Poell JB, Evren I, et al. Incorporation of differentiated dysplasia improves prediction of oral leukoplakia at increased risk of malignant progression. *Mod Pathol* 2020; 33: 1033-1040. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0444-0>
12. Lodi G, Franchini R, Warnakulasuriya S, et al. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7: CD001829. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001829.pub4>
13. Evren I, Brouns ER, Wils LJ, Poell JB, Peeters CFW, Brakenhoff RH, Bloemena E, de Visscher JGAM. Annual malignant transformation rate of oral leukoplakia remains consistent: A long-term follow-up study. *Oral Oncol* 2020 Nov; 110:105014. doi:10.1016/j.oraloncology.2020.105014. Epub 2020Oct 7. Online ahead of print.

CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. Jan G.A.M. de Visscher

E-mail: j.devisscher@amsterdamumc.nl



Tandheelkundige materialen en mondverzorgingsproducten die contactallergieën kunnen geven

S.M. Franken¹, A.J. Feilzer², N.A. Ipenburg³, T. Rustemeyer⁴

In de mondzorg wordt gebruikgemaakt verschillende producten die klachten kunnen veroorzaken. In dit artikel gaan we dieper in op de klinische symptomen van contactallergieën en bespreken we de bekendste contactallergenen in de mondholte.

INLEIDING

Dit betreft medische hulpmiddelen, zoals restauratiematerialen en tandheelkundige implantaten, geneesmiddelen, zoals anesthesievloeistoffen en cosmetische materialen, zoals tandpasta en gebitsprothesereinigingsproducten. De klachten betreffen vaak een contactallergische reactie veroorzaakt door bestanddelen die vrijkomen uit eerdergenoemde producten en die zich op verschillende manieren kunnen uiten (afb. 1). Hoewel de term contactallergie doet vermoeden dat het gaat om reacties van weefsels die in direct contact met een allergeen staan, veroorzaken zij even vaak systemische effecten. Bij contactallergieën die door orale blootstelling ontstaan kan het zijn dat er in de mond geen reacties zichtbaar zijn terwijl er wel sprake is van systemische reacties. Dit komt doordat er in de mond sprake is van orale tolerantie.

KLINISCHE SYMPTOMEN VAN CONTACTALLERGIE

Lichenoidale reacties

Orale lichenoidale reacties (OLR) lijken een separate entiteit te zijn ten opzichte van lichen planus met orale manifestaties. Deze orale lichenoidale reacties zijn vaak geassocieerd met contactallergieën; de prevalentie van contactallergieën bij patiënten met orale lichenoidale reacties varieert van 35 tot 50%. [1,2] Vaak zal het gaan tandheelkundige materialen die een contactallergische reactie uitlokken. Andere oorzaken van een orale lichenoidale reactie zijn bijvoorbeeld medicamenteus, zoals door NSAIDs, HIV-remmers, ACE-remmers en orale antidiabetica. Vooral een geïsoleerde orale lichenoidale slijmvliesafwijking ter plaatse van een exogeen materiaal is verdacht voor een contactallergie. Bij lichenoidale reacties wordt vaak een causaal verband gezien met bepaalde metalen en wel in het bijzonder met amalgaam, kwik, kobalt en goud, maar ze kunnen soms ook worden veroorzaakt door composietrestauraties. [3-6]



Afb. 1. Een patiënt bij wie perubalsam in een wortelkanaal was toegepast, ontwikkelde als contactallergie een zwelling van de bovenlip die pas volledig in remissie trad na extractie van de behandelde incisief.

Allergologisch onderzoek geeft niet altijd een duidelijk allergeen aan. In geval van vermoeden van een reactie door contact met een amalgaamrestauratie blijkt dat na verwijderen van de restauratie die in direct contact staat met de lichenoidale afwijking na enige tijd de slijmvliesverandering verdwijnt. [3] De oorzaak van extraorale lichenoidale reacties is slechts zelden in de mond gelegen en allergologisch onderzoek lijkt van beperkte diagnostische waarde te zijn.

Cheilitis

Het lippenrood is het overgangsgebied van mondslijmvlies naar huid. Cheilitis kan een uiting van een orale contactallergie zijn. De klachten kunnen bestaan uit eczeem van de lippen en het periorale gebied zijn of aanhoudende vervellingen van de lippen.

¹ Dermatoloog, Amsterdam UMC, locatie AMC

² Tandarts, sectie Tandheelkundige Materiaalwetenschappen van het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA)

³ Dermatoloog, Amsterdam UMC, locatie AMC

⁴ Dermatoloog, Amsterdam UMC, locatie AMC

Een contactallergie als reactie op de aanwezigheid van tandheelkundige restauratieve of prothetische materialen is zelden een oorzaak voor cheilitis. Een cheilitis is echter wel geassocieerd met het gebruik van cosmetica en toiletartikelen, waarbij ook of misschien juist, aan mondverzorgingsproducten moet worden gedacht. [7,8] Een andere oorzaak kan liggen in het bespelen van blaasinstrumenten, maar ook in tics zoals het kauwen op een balpen en onychofagie (nagelbijten) bij gelakte nagels. [8]

Angio-oedeem

Angio-oedeem als reactie op tandheelkundige materialen wordt slechts zelden gezien. In de meeste gevallen betreft het een type 1-allergie op lokale anesthetica of latex. In zeldzame gevallen kan een heftige, acute contactallergie met angio-oedeem verward worden.

Gingivostomatitis

Gingivostomatitis is een veelvoorkomend probleem in de algemene bevolking. De symptomen zijn ontsteking in de mond en van het tandvlees, waarbij ook erosies of ulcera kunnen ontstaan. Als deze therapieresistent blijken, is het verstandig een alternatieve oorzaak te overwegen. Hierbij kan worden gedacht aan virale infecties, bijwerking van medicamenten, maar ook allergie. Zeker als een temporele relatie kan worden gelegd met een tandheelkundige behandeling moet men hierop beducht zijn. Er zijn casus beschreven waarin mensen met een reactie op methacrylaten deze klachten ontwikkelden [9]; in het verleden werd ook een relatie gezien met kauwgom kauwen en gebruik van bepaalde mondverzorgingsproducten, zoals tandpasta. [10] Recent werd in de kliniek een jonge vrouw gezien met deze klachten die enkele dagen tot weken optraden na het plaatsen van orthodontisch materiaal. Epicutane testen toonden een duidelijke reactie op nikkel, het hoofdbestanddeel van haar orthodontisch materiaal. Na verwijderen hiervan waren haar klachten binnen 3 dagen verdwenen.

Systemische klachten

Systemische klachten door medische implantaten worden steeds vaker beschreven. Het betreffen reacties op (metalen) implantaten, zoals cardiovasculaire implantaten (pacemakers, kleppen, stents), gewrichtsprothesen, maar ook tandheelkundige gebitsprothesen, restauratiematerialen en orthodontische materialen. De klachten kunnen variëren van gegeneraliseerd eczeem of urticaria tot jeuk en/of pijn. [11,12] Het aseptische loslaten van in de geneeskunde toegepaste implantaten is veelvuldig beschreven. [13,14] Dit is niet beschreven voor tandheelkundige implantaten. Doordat deze vrijwel altijd transmucosaal worden toegepast is er bij het losraken altijd sprake van een ontsteking.

CONTACTALLERGENEN IN MONDHOLTE

Amalgaam/kwik

Amalgaam is een legering van zilver, tin en kwik en soms ook zink. Hoewel in Nederland het gebruik van amalgaam steeds verder terugloopt uit gezondheid- en milieu-overwegingen, heeft een groot deel van de bevolking nog talrijke amalgaam-

restauraties in de mond. In de Verenigde Staten wordt amalgaam bijvoorbeeld nog wel veel toegepast. Verschillende onderzoeken hebben laten zien dat orale lichenoid reacties gerelateerd lijken aan het gebruik van amalgaam. Zowel bij direct aanliggende laesies als verder op afstand lijken deze afwijkingen te verbeteren na het verwijderen van de amalgaamrestauraties. [15] Diverse onderzoeken tonen ook een duidelijke sensibilisatie voor kwik bij patiënten met orale lichenoid reacties en amalgaamrestauraties aan. [16-18] Hoewel allergologisch onderzoek niet altijd een duidelijk allergeen kan aanwijzen, blijkt in geval van amalgaamrestauraties dat het verwijderen van de restauratie die direct contact heeft met de lichenoid afwijking, vaak alsnog tot genezing of vermindering van de laesie leidt. Ook bij negatief epicutaan allergologisch onderzoek. [3]

Nikkel

Nikkel is nog steeds het meest voorkomende allergeen bij de mens. Ruim 20% van de bevolking in Europa is gesensibiliseerd voor nikkel, waarbij dit beduidend vaker voorkomt bij vrouwen dan bij mannen. [19] Nikkel wordt veelvuldig gebruikt in orthodontische materialen, in roestvaststalen confectionekronen (Hall-kronen) bij kinderen in het tijdelijke gebit, in nikkel-chroomlegeringen voor kronen in het blijvend gebit als goedkoop alternatief voor legeringen op een edelmetalen basis en in orthodontische retentie-apparatuur (spalk). Bij patiënten met orale lichenoid reacties komt nikkelsensibilisatie veelvuldig voor, hoewel verschillende onderzoeken tegenstrijdige resultaten laten zien. [2,20]

In een systematisch literatuuronderzoek bleek dat gebruik van orthodontisch materiaal van nikkel bij patiënten die niet voor nikkel gesensibiliseerd waren orale tolerantie werd opwekt, waardoor men als het ware beschermd raakte voor het ontwikkelen van een sensibilisatie voor nikkel. [21]

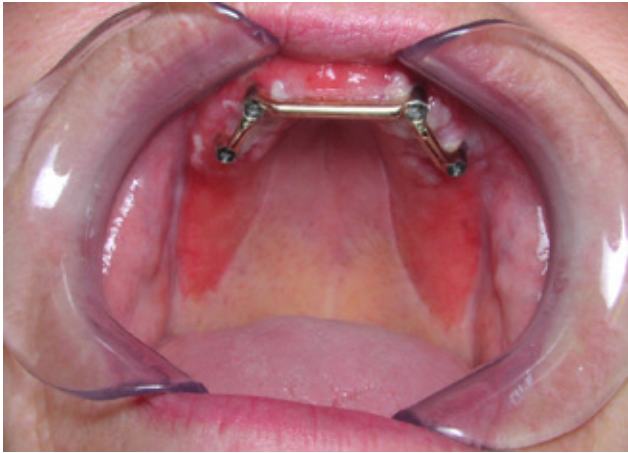
Goud

In het verleden is goud veelvuldig gebruikt in tandheelkundige restauraties. Goud is, naast amalgaam, een vaak beschreven oorzaak voor orale klachten, in het bijzonder van een lichenoid reactie. Hoewel de aantallen variëren, laat tot 33% van de patiënten met orale lichenoid reacties een positieve patchtest op goud zien. [22] De sensibilisatie voor goud is echter ook hoog in de algemene bevolking.

Sensibilisaties voor goud zijn vaak beschreven en enkele beperkte prospectieve onderzoeken beschreven een goede verbetering na verwijdering van het goud. Het blijft daarom belangrijk om bij patiënten met een sensibilisatie voor goud en een orale slijmvliesreactie, de klinische relevantie goed te proberen te achterhalen aan de hand van de behandelgeschiedenis.

Palladium

Palladium is een metaal dat veelvuldig wordt gebruikt in tandheelkundige materialen en ook vaak in sieraden. Hoewel in het algemeen minder bekend, worden sensibilisaties frequent gezien, vooral bij patiënten met een nikkelallergie. [20] Er is namelijk sprake van een kruisreactiviteit tussen nikkel en palladium. Monosensibilisatie voor palladium lijkt echter



Afb. 2. Een patiënt met een contactallergische reactie op de kunststof van de prothesebasis.

vaker voor te komen bij de aanwezigheid van kronen of bruggen waarin dit metaal als goedkoop alternatief voor platina wordt gebruikt.

De prevalentie van gecombineerde palladium/nikkelsensibilisatie is 7% bij patiënten met klachten door een tandheelkundig materiaal en voor palladium monosensibilisatie is dit 0,5%. [23] Hierbij is het belangrijk te realiseren dat niet alle palladiumzouten even goed zijn in het vaststellen van sensibilisatie voor palladium: het oorspronkelijk in de huid-plakproeventest toegepaste palladiumchloride lijkt beduidend minder effectief dan sodiumtetrachloropalladate. [24]

Tin

Mensen werden in het verleden veelvuldig blootgesteld aan tin als component van amalgaam. Hoewel de prevalentie van tinallergie niet geheel duidelijk is, werd in het verleden een prevalentie in de algemene bevolking gevonden van circa 0,45%. [25] Tinverbindingen worden tegenwoordig ook gebruikt in tandpasta's als fluorideverbinding (tinfluoride). Patiënten kunnen op deze manier via veel verschillende mondverzorgingsproducten in contact komen met tin. Verschillende casusbeschrijvingen laten zien dat allergie voor tin ook orale klachten kan geven bij het gebruik in tandpasta. [26,27]

Isothiazolinonen

Methylisothiazolinone en Cl/Me-isothiazolinone zijn conserveermiddelen in cosmetica. Patiënten komen nagenoeg nooit in contact met deze allergenen via mondverzorgingsproducten. Wel kunnen patiënten contact hebben via crèmes, balsams, shampoos en zepen. Omdat het in sommige producten voor het reinigen van gebitsprothesen, buiten het lichaam, voorkomt, is het goed hier alert op te zijn en dit soort producten in voorkomende gevallen af te raden in geval van vermoedelijke orale reacties hierdoor.

Geurstoffen

Allergie voor geurstoffen komt veel voor in de algemene bevolking, zo'n 2% heeft hiervan klachten. [28] Geurstoffen komen voor in dagelijkse toiletartikelen waarbij zij onder de noemer 'parfum' of *fragrances* vallen, maar staan ook

vermeld als losse ingrediënten, waarbij limoneen en linalool veelvuldig in mondverzorgingsproducten worden gebruikt. Daarnaast zijn er veel andere geurstoffen die door fabrikanten kunnen worden toegevoegd.

Ook komen geurstoffen veel voor in reinigingsmiddelen voor gebitsprothesen. Een kunststof gebitsprothese bevat een paar procent water. De reinigingsmiddelen kunnen geabsorbeerd worden in het materiaal waaruit de gebitsprothese is gemaakt en dan gedurende weken langzaam vrijkomen in de mond.

(Meth)acrylaten

Methacrylaten zijn een bekend allergeen in de tandheelkundige praktijk. De incidentie van contactallergiën bij tandartsen en andere medewerkers in tandheelkundige zorg is hoog: 18%. [29] Een aanzienlijk deel hiervan is allergisch voor methacrylaten. Deze worden veelvuldig gebruikt voor composietrestaties en voor het vervaardigen van gebitsprothesen.

Patiënten reageren op de monomeren van de methacrylaten. Wanneer het product is gepolymeriseerd, kunnen er nog 'rest-monomeren' vrijkomen. Dat zijn monomeren die niet in het uithardingsproces hebben meegereageerd. Dit leidt over het algemeen niet tot problemen bij correct gebruik. Vaak worden echter methacrylaten in onverharde staat in de mond toegepast, bijvoorbeeld voor het direct re-linen van een gebitsprothese. Dan is er sprake van een grote blootstelling aan monomeren en is de kans groter dat sensibilisatie ontstaat. Het uitharden van methacrylaten kan soms ook niet volledig zijn, waardoor in sommige gevallen wel klachten kunnen ontstaan (afb. 2).

2-Hydroxyethylmethacrylate (2-HEMA) is een hydrofiele vorm van een methacrylaat en wordt om die reden als component voor alle hechtlakken in de tandheelkunde gebruikt. 2-HEMA wordt gezien als een goede marker voor methacrylatenallergie. Deze is enkele jaren geleden aan de Europese basale testreeks voor epicutaan allergologisch onderzoek toegevoegd. Patiënten kunnen overigens ook gesensibiliseerd zijn geraakt door het gebruik van gelnagels of acrylnagels. In de moderne nagelindustrie wordt van dezelfde hechtlakken op acrylbasis (2-HEMA) gebruikgemaakt als in de tandheelkunde om aan glazuur en dentine te hechten. Op dit moment zijn de nagelgels een belangrijke veroorzaker van sensibilisatie voor methacrylaten.

TESTMETHODEN EN BETROUWBAARHEID

Blootstelling

Als een sensibilisatie voor een allergeen wordt vastgesteld, is dat niet per se een bewijs dat de symptomen van een patiënt daardoor worden veroorzaakt. Ten eerste moet men aan het allergeen zijn blootgesteld. Zelfs wanneer het allergeen deel uitmaakt van een toegepaste tandheelkundige legering, kan het nog steeds zijn dat het specifieke allergeen daar niet uit vrijkomt. Het aantonen van een verband tussen blootstelling, sensibilisatie en symptoom is daarom geen eenvoudige zaak. Wel is het zo dat zowel de mond als het interne milieu van het lichaam feitelijk als zeer agressief kan worden geclassificeerd. Hierdoor is de kans relatief groot dat er degradatieproducten uit medische hulpmiddelen vrijkomen.

Omdat het aantal stoffen dat men tegelijk kan testen beperkt is, is het van groot belang dat de zorgverlener goed registreert welke verschillende materialen bij een behandeling zijn toegepast.

Allergologisch onderzoek

Als bij een patiënt een verdenking bestaat op een (orale) aandoening veroorzaakt door een contactallergie, is allergologisch onderzoek aangewezen. Dit onderzoek wordt veelal verricht door middel van epicutane testen en, in mindere mate, lymfocyten-transformatietesten. Bij epicutane testen worden allergenen separaat op de rug geplakt om te onderzoeken of er een huidreactie ontstaat (afb. 3 en 4). Bij de lymfocyten-transformatietest wordt *ex vivo* de reactie van lymfocyten van een patiënt op de blootstelling aan een allergeen onderzocht. Deze test is nog redelijk experimenteel en nog niet voor alle allergenen gevalideerd. Daarnaast is de test slechts op een beperkt aantal plekken in Nederland beschikbaar.

In een modificatie van de lymfocyten-transformatietest worden verschillende cytokinen die een rol spelen in allergische reacties, in beeld worden gebracht en kan men ook onder-

scheid maken tussen verschillende immuunreacties. Deze experimentele methode wordt vooralsnog alleen in onderzoeksetting gebruikt.

Er is veel discussie over de voorspellende waarde van allergologisch onderzoek: is dit onderzoek betrouwbaar genoeg om een allergische oorzaak van de klachten uit te sluiten of aan te tonen? Hierbij valt een parallel te trekken met klachten die kunnen ontstaan door geïmplanteerde materialen zoals osteosynthesemateriaal, endovasculaire stents of geïmplanterde neurostimulatoren. In deze patiëntencategorie zijn meer gegevens uit de literatuur beschikbaar om de vraag te kunnen beantwoorden: in hoeverre is allergologisch onderzoek betrouwbaar genoeg om de lokale en mogelijke systemische klachten te verklaren?

Metaalallergie bij patiënten met (huid)klachten bij implantaten blijft een controversieel onderwerp. Om de beschikbare informatie goed te kunnen duiden is het belangrijk te beseffen dat er een verschil bestaat tussen sensibilisatie voor een metaal en een daadwerkelijke allergie. Bij een sensibilisatie wordt een reactie op een allergeen gevonden. Dit hoeft echter



Afb. 3. Multipiele positieve reacties in de epicutane allergietest voor verschillende methacrylaten. Deze groep van kunststoffen heeft als chemisch reactief monomeer veelvuldige kruisreacties onder elkaar. Dit is ook te zien bij deze patiënt bij wie verschillende methacrylaten in de huidtest allergische reacties tonen. De mate van overgevoeligheid varieert bij de patiënt. Enkele testlocaties laten een papuleuze reactie zien, dit wordt als positief beschouwd, terwijl andere daarnaast ook vesikels (sterk positief) vertonen of zelfs bulleus (zeer sterk positief) zijn. De patiënt dient contact met al deze methacrylaten te mijden.



Afb. 4. Een positieve reactie voor vanadiumtrichloride in de epicutane allergietest. Dit metaal laat, net zoals andere metalen, soms allergische reacties in de plakproef zien waarbij initieel kleine pustels optreden. Vanadium wordt in de tandheelkunde onder andere gebruikt voor metalen legeringen met titanium en aluminium (bijvoorbeeld orale implantaten). Daarnaast wordt het ook vaak samen met tin als glazuurversterkend middel gebruikt en kan dus ook in mondhygiëneproducten worden gevonden.

nog niet te betekenen dat dit de oorzaak van de klachten is. Wanneer er gesproken wordt van een allergie, wordt bedoeld dat de klachten ook verklaard kunnen worden door de reactie van het immuunsysteem op het vrijkomende materiaal dat een metaal of iets anders kan zijn.

Een voorbeeld hiervan is een patiënt met een implantaat en een positieve test op een bestanddeel van dit implantaat. Er is dus sprake van sensibilisatie. Alleen als er ook sprake is van klachten zoals een eczeembeeld ter plaatse dat volledig verdwijnt bij verwijderen van het implantaat is er sprake van een allergie. Het interpreteren van een oorzakelijk verband met een eczeembeeld is dan relatief eenvoudig. Als er echter sprake is van klachten die ook op een andere manier verklaard zouden kunnen worden zoals pijn of aseptische loslating van een implantaat, wordt het stellen van een mogelijke oorzaak-gevolgrelatie al een stuk moeilijker.

Een goede diagnose kan dan ook alleen worden gesteld in samenspraak met degene die het implantaat heeft geplaatst. Deze kan namelijk ook andere mogelijke oorzaken van de klachten aangeven. Een positieve test kan dus nooit een zeker causaal verband tonen, maar alleen een waarschijnlijkheid aangeven.

Sensibilisaties voor metalen in de algemene bevolking is groot. Zo'n 8 tot 19% van de volwassenen is gesensibiliseerd voor nikkel. [30] Kobalt en chromium, 2 andere veelgebruikte onedele metalen, hebben aanzienlijke doch lagere sensibilisaties. [31] Deze onedele metalen komen patiënten in het dagelijks leven veelvuldig tegen en worden gebruikt in sieraden, knopen, gespen en ook in lederen producten. De sensibilisatie treedt dus in het dagelijks leven op.

Patiënten bij wie al klachten bestaan van (onedele) metalen hebben een groter risico op klachten na implantatie van dit materiaal in hun lichaam. De sensibilisatie voor metalen lijkt echter hoger te zijn bij patiënten die een (gewrichts) implantaat hebben ten opzichte van de algemene bevolking. Deze toename kan worden verklaard door de toegenomen blootstelling aan metaal door corrosie en het vrijkomen van metaalpartikels na implantatie. [32] Bij goud wordt bijvoorbeeld een correlatie gevonden tussen de hoeveelheid goud in de mond en de prevalentie van goudsensibilisaties. [33] Naast goud is er ook bewijs dat andere metalen een sensibiliserend vermogen hebben na implantatie. De frequentie van sensibilisatie lijkt hoger bij patiënten met een hoger serumniveau van deze metalen, met andere woorden: hoe meer het metaal vrijkomt uit het medisch hulpmiddel, hoe vaker sensibilisatie optreedt.

Desondanks heeft niet elke patiënt die gesensibiliseerd is voor een metaal ook klachten na implantatie van het materiaal. Uit onderzoeken is bekend dat eczeem en implantaatfalen geassocieerd zijn met metaalsensibilisatie. Deze resultaten berusten echter op retrospectieve vaststellingen. In een prospectief onderzoek van 92 patiënten werd bij 26% preoperatief al een sensibilisatie voor nikkel, kobalt of chromium ontdekt. [34] Nadat de patiënten een kobalt-chroomprothese geïmplantieerd kregen, ontwikkelde slechts 5 van hen een eczeembeeld dat werd geassocieerd met het implantaat. Niet elke patiënt met een metaalgevoeligheid zal dus klachten

ontwikkelen als die een prothese krijgt waarin het allergeen zit verwerkt. Vooralsnog is echter onduidelijk welke patiënten wel klachten zullen ontwikkelen en welke niet.

Een grondige anamnese, waarbij het gehele spectrum van mogelijke oorzaken van de materiaalgerelateerde klachten wordt meegenomen, is dus gerechtvaardigd wanneer een patiënt implantaten of tandheelkundige metaal bevattende materialen krijgt. Vooralsnog is het advies om bij een vermoeden op metaalallergie dit voor de behandeling te laten onderzoeken om lastig en zelfs irreversibele of kostbare behandelingen om de oorzaak weg te nemen, te voorkomen.

Preventief testen op metalen bij patiënten zonder anamnestiche aanknopingspunten voor metaalallergie is vooralsnog niet zinlijk: dit sluit het ontwikkelen van een allergie na implantatie niet uit en heeft daarom geen meerwaarde.

NUT VAN SANERING EN RELEVANTIE VOOR ANDERE MEDISCHE INGEPEN

Als een patiënt klachten krijgt van tandheelkundige materialen die zouden kunnen berusten op een allergie, is het zinlijk om dit allergologisch te onderzoeken. Ditzelfde geldt voor patiënten die eerder klachten kregen van andere medische implantaten en nu een tandheelkundige behandeling moeten ondergaan. Hoewel vooralsnog allergologisch onderzoek niet volledige specificiteit of sensitiviteit laat zien, is het vooralsnog het beste wat nu voorhanden is.

Met een positief allergologisch onderzoek in de hand kan gerichter gekeken worden of de klachten van patiënt hierbij passen, of het zinlijk is het materiaal te vervangen en zo ja, welk materiaal eventueel een alternatief zou kunnen zijn. Na verwijderen van de oorzakelijke allergenen zouden de klachten volledig moeten verdwijnen. Deze informatie is daarnaast ook zeker relevant voor andere, toekomstige behandelingen al dan niet op mondheelkundig gebied. De samenwerking tussen mondzorgverleners die de klachten signaleren en dermatologen die de allergologische testen uitvoeren is voor de patiënten van groot belang.

LITERATUUR

1. Khamaysi Z, Bergman R, Weltfriend S. Positive patch test reactions to allergens of the dental series and the relation to the clinical presentations. *Contact Dermatitis*. 2006;55 (4):216-8.
2. Olejnik M, Jenerowicz D, Adamski Z, Czarnecka-Operacz M, Dorocka-Bobkowska B. The prevalence of contact hypersensitivity in patients with oral lichen planus. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022;39(4):668-74.
3. Laeijendecker R, Dekker SK, Burger PM, Mulder PG, van Joost T, Neumann MH. Oral lichen planus and allergy to dental amalgam restorations. *Arch Dermatol*. 2004;140(12):1434-8. <https://doi.org/10.1001/archderm.140.12.1434>
4. Laeijendecker R, van Joost T. Oral manifestations of gold allergy. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(2 Pt 1):205-9.
5. Auzeir V, Mahé E, Marck Y, Auffret N, Descamps V, Crickx B. Oral lichenoid eruption due to methacrylate allergy. *Contact Dermatitis*. 2001;45(4):241.
6. Moore MM, Burke FJ, Felix DH. Allergy to a common component of resin-bonding systems: a case report. *Dent Update*. 2000;27(9):432-4.
7. Lavy Y, Slodownik D, Trattner A, Ingber A. Toothpaste allergy as a cause of cheilitis in Israeli patients. *Dermatitis*. 2009;20(2):95-8.

8. Freeman S, Stephens R. Cheilitis: analysis of 75 cases referred to a contact dermatitis clinic. *Am J Contact Dermat*. 1999;10(4):198-200.
9. Kanerva L, Alanko K, Estlander T. Allergic contact gingivostomatitis from a temporary crown made of methacrylates and epoxy diacrylates. *Allergy*. 1999;54(12):1316-21.
10. Silverman S, Jr., Lozada F. An epilogue to plasma-cell gingivostomatitis (allergic gingivostomatitis). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1977;43(2):211-7.
11. Hubler WR, Jr., Hubler WR, Sr. Dermatitis from a chromium dental plate. *Contact Dermatitis*. 1983;9(5):377-83.
12. Symeonides PP, Paschaloglou C, Papageorgiou S. An allergic reaction after internal fixation of a fracture using a vitallium plate. *J Allergy Clin Immunol*. 1973;51(4):251-2.
13. Haddad FS, Cobb AG, Bentley G, Levell NJ, Dowd PM. Hypersensitivity in aseptic loosening of total hip replacements. The role of constituents of bone cement. *J Bone Joint Surg Br*. 1996;78(4):546-9.
14. Park YS, Moon YW, Lim SJ, Yang JM, Ahn G, Choi YL. Early osteolysis following second-generation metal-on-metal hip replacement. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87(7):1515-21.
15. Issa Y, Brunton PA, Glenney AM, Duxbury AJ. Healing of oral lichenoid lesions after replacing amalgam restorations: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004;98(5):553-65.
16. Koch P, Bahmer FA. Oral lesions and symptoms related to metals used in dental restorations: a clinical, allergological, and histologic study. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(3 Pt 1):422-30.
17. Pang BK, Freeman S. Oral lichenoid lesions caused by allergy to mercury in amalgam fillings. *Contact Dermatitis*. 1995;33(6):423-7.
18. Laine J, Kalimo K, Forssell H, Happonen RP. Resolution of oral lichenoid lesions after replacement of amalgam restorations in patients allergic to mercury compounds. *Br J Dermatol*. 1992;126(1):10-5.
19. Uter W, Wilkinson SM, Aerts O, Bauer A, Borrego L, Brans R, et al. Patch test results with the European baseline series, 2019/20-Joint European results of the ESSCA and the EBS working groups of the ESCD, and the GEIDAC. *Contact Dermatitis*. 2022;87(4):343-55.
20. Muris J, Goossens A, Gonçalo M, Bircher AJ, Giménez-Arnau A, Foti C, et al. Sensitization to palladium and nickel in Europe and the relationship with oral disease and dental alloys. *Contact Dermatitis*. 2015;72(5):286-96.
21. Gözl L, Papageorgiou SN, Jäger A. Nickel hypersensitivity and orthodontic treatment: a systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2015;73(1):1-14. <https://doi.org/10.1111/cod.12392>
22. Tsushima F, Sakurai J, Shimizu R, Kayamori K, Harada H. Oral lichenoid contact lesions related to dental metal allergy may resolve after allergen removal. *J Dent Sci* 2022;17(3):1300-6. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2021.11.008>
23. Faurschou A, Menné T, Johansen JD, Thyssen JP. Metal allergen of the 21st century—a review on exposure, epidemiology and clinical manifestations of palladium allergy. *Contact Dermatitis*. 2011;64(4):185-95.
24. Muris J, Feilzer AJ, Rustemeyer T, Kleverlaan CJ. Palladium allergy prevalence is underestimated because of an inadequate test allergen. *Contact Dermatitis*. 2011;65(1):62; author reply 3.
25. de Fine Olivarius F, Balslev E, Menné T. Skin reactivity to tin chloride and metallic tin. *Contact Dermatitis*. 1993;29(2):110-1.
26. Raap U, Stiesch M, Reh H, Kapp A, Werfel T. Investigation of contact allergy to dental metals in 206 patients. *Contact Dermatitis*. 2009;60(6):339-43.
27. Toma N, Horst N, Dandelooy J, Romaen E, Leysen J, Aerts O. Contact allergy caused by stannous fluoride in toothpaste. *Contact Dermatitis*. 2018;78(4):304-6.
28. Diepgen TL, Ofenloch R, Bruze M, Cazzaniga S, Coenraads PJ, Elsner P, et al. Prevalence of fragrance contact allergy in the general population of five European countries: a cross-sectional study. *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1411-9. <https://doi.org/10.1111/bjd.14151>
29. Dietz JB, Menné T, Meyer HW, Viskum S, Flyvholm MA, Ahrensboell-Friis U, et al. Incidence rates of occupational contact dermatitis in Denmark between 2007 and 2018: A population-based study. *Contact Dermatitis*. 2021;85(4):421-8.
30. Ahlström MG, Thyssen JP, Wennervaldt M, Menné T, Johansen JD. Nickel allergy and allergic contact dermatitis: A clinical review of immunology, epidemiology, exposure, and treatment. *Contact Dermatitis*. 2019;81(4):227-41. <https://doi.org/10.1111/cod.13327>
31. Alinaghi F, Bennike NH, Egeberg A, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2019;80(2):77-85.
32. Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83(3):428-36.
33. Ahlgren C, Ahnlide I, Björkner B, Bruze M, Liedholm R, Möller H, et al. Contact allergy to gold is correlated to dental gold. *Acta Derm Venereol*. 2002;82(1):41-4.
34. Niki Y, Matsumoto H, Otani T, Yatabe T, Kondo M, Yoshimine F, et al. Screening for symptomatic metal sensitivity: a prospective study of 92 patients undergoing total knee arthroplasty. *Biomaterials*. 2005;26(9):1019-26.

CORRESPONDENTIEADRES

Sylvie M. Franken

E-mail: s.franken@amsterdamumc.nl



Resultaten enquête onder dermatologen over mondzorg

T. Rustemeyer

In december 2022 hield de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie (NVDV) een digitale enquête onder dermatologen naar hun ervaringen met mondzorg, inclusief mogelijke samenwerking met tandartsen. Er vulden 96 mensen de enquête volledig in, dat is ongeveer 15% van het totaal praktiserende dermatologen.

Van de respondenten was 70,8% vrouw en 29,2% man, variërend in leeftijd van 33 tot 71 jaar. Van hen werkt 25% in een zelfstandig behandelcentrum, 65,6% in een algemeen ziekenhuis en 17,7% in een academisch ziekenhuis. De verdeling qua werkervaring was 0-10 jaar (49%), 10-20 jaar (30,2%) en meer dan 20 jaar (20,8%).

UITKOMSTEN

Alle dermatologen onderzoeken de mondholte tijdens het lichamelijk onderzoek, van wie 97,9% dat alleen op indicatie doet en de anderen altijd. De meest gebruikte instrumenten daarbij zijn een onderzoekslamp aan de wand of plafond (78,1%), een zaklampje (65,6%) en een tongschraaper (39,6%). Alle anderen instrumenten (mondspiegel, tandartshaakje, hoeklepel, afzuigstelsel) scoorden lager dan 5%. Bij het vaststellen van een slijmvliesafwijking vervaardigde 17,7% altijd en 58,3% soms hiervan een lichtfoto.

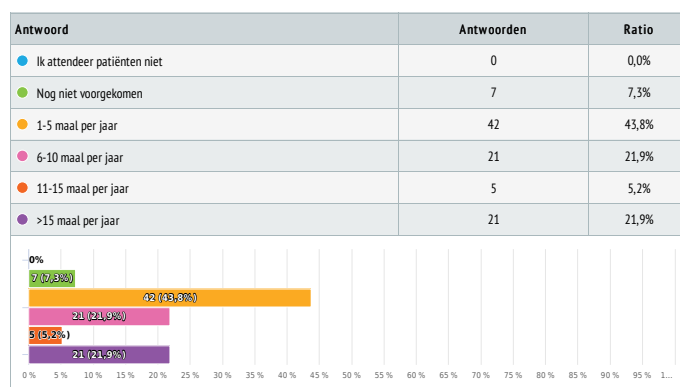
Na constatering van een afwijking attenderen de meeste dermatologen hun patiënten hierop (zie afb. 1). Dat gebeurt 1-5 maal per jaar (43,8%), 6-10 maal (21,9%) of meer dan 10 maal (27,1%). Ter plekke volgt vervolgonderzoek om tot een diagnose te komen (69,8%), maar 12,5% kiest voor doorverwijzing naar tandarts of mka-chirurg. Voor een alternatief doch onbekend vervolgtraject kiest 17,7%. De redenen voor doorverwijzing zijn divers (zie afb. 2).

Als een dermatoloog ervoor kiest niet naar een tandarts door te verwijzen, gebeurt dit omdat hij in bijna de helft van de gevallen liever doorverwijst naar een mka-chirurg (49,0%) én omdat dermatologen aangeven niet te weten of een tandarts beschikt over voldoende kennis van het mondslijmvlies (54,2%). De eigen kennis kwalificeert 21,9% van de dermatologen als onvoldoende en 78,1% als voldoende, goed of zeer goed (zie afb. 3).

Inzake preventieve adviezen zijn dermatologen terughoudender: niet/soms (45,8%) versus vaak/altijd (54,2%). Zie afbeelding 4.

Hoe vaak attendeert u patiënten op afwijkingen in de mondholte?

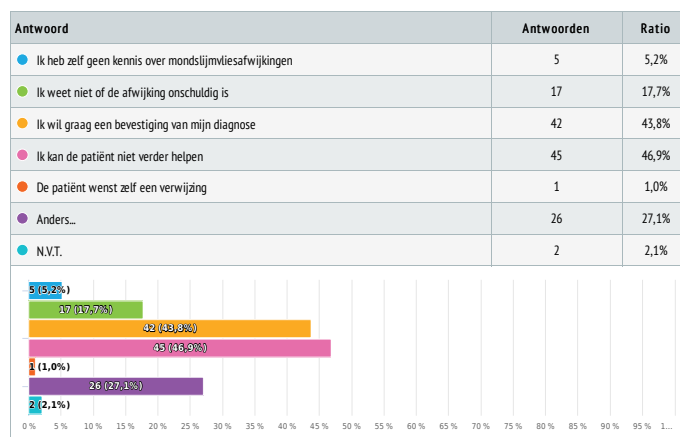
Enkele keuze, Antwoorden 96 x, onbeantwoord 0 x



Afb. 1. Attendering van patiënten.

Als u een patiënt verwijst, wat is voor u de voornaamste reden?

Meerkeuze, Antwoorden 96 x, onbeantwoord 0 x



Afb. 2. Redenen voor verwijzing.

Nagenoeg alle respondenten vinden signalering van mondslijmvliesafwijkingen een taak voor de dermatoloog (94,8%) en dus ook onderwijs daarover en het uitvoeren van onderzoek: 97,9%. De respondenten deden die kennis op tijdens de studie geneeskunde (14,6%) en/of de opleiding tot dermatoloog (70,8%) en/of tijdens nascholing (77,1%). Slechts 3% antwoordde geen onderwijs hierover te hebben genoten. Men heeft ook training gehad voor de uitvoering van het mondonderzoek tijdens de studie geneeskunde (7,3%) en/of de opleiding tot dermatoloog (47,9%) en/of tijdens nascholing (54,2%). Al met al acht 65,6% zich voldoende geëquipeerd voor het afnemen van een biopsie en 34,4% niet. Behoeftes aan onderwijs leeft bij 80,2% van de respondenten, terwijl 19,8% die behoefte niet heeft. Deze cijfers corresponderen grotendeels met de waardering voor het gevolgde onderwijs: 31,3% geeft hiervoor een onvoldoende, terwijl 68,8% minimaal een voldoende geeft.

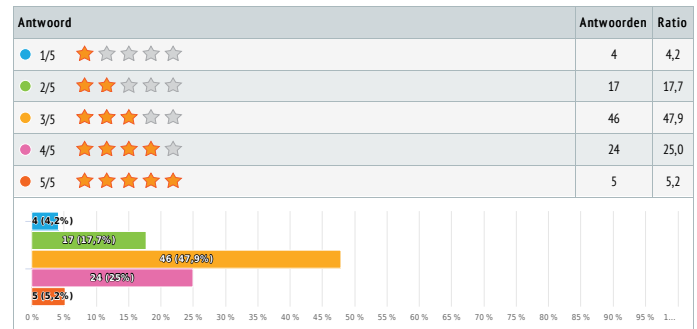
CONTOUREN VAN EEN CONCLUSIE

Heuse conclusies zijn uit deze resultaten niet te destilleren. Daarvoor was de steekproef te beperkt en niet representatief. Toch doemen de eerste contouren op. Dermatologen achten het onderzoek van de mondholte en de slijmvlies onderdelen van hun vak. Veelal voelen zij zich daartoe ook voldoende geschoold. Doorverwijzing naar tandarts of mka-chirurg gebeurt regelmatig, al leeft er enige onduidelijkheid over de kennis en competenties van tandartsen. Samenwerking tussen beide disciplines in de vorm van een structurele samenwerking ligt voor de hand, maar gebeurt in de praktijk weinig. Zoals 1 respondeert aan zijn antwoord de opmerking toevoegde: "Ik denk dat het nuttig kan zijn een betere samenwerking tussen dermatologen en mka-chirurgen op te zetten, ik heb het idee dat de vakgebieden elkaars kennis/kunde niet goed kennen". Verkenning van mogelijke samenwerkingsverbanden was juist de reden voor een enquête zowel onder mondzorgverleners (tandartsen en mondhygiënist) als dermatologen. Zie in deze editie het artikel over de resultaten van de enquête onder mondzorgverleners (pag. 000). Net zoals deze thema-editie opfrissing en verdieping van kennis kan geven, zouden ook gemeenschappelijke nascholingen hieraan kunnen bijdragen. Elkaar als collegae vinden en de zorg voor onze patiënten te verbeteren is een mooie opdracht voor de toekomst.

Vindt u dat u over voldoende kennis beschikt betreft slijmvliesafwijkingen van de mondholte?

Sterbeoordeling, Antwoorden 96 x, onbeantwoord 0 x

Aantal sterren 3,1/ 5

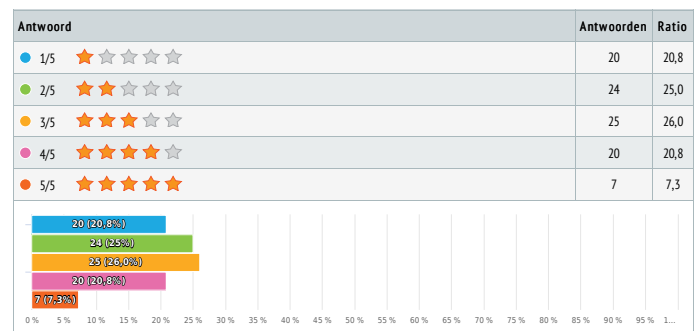


Afb. 3. Inschatting van eigen kennis.

Vindt u dat dermatologen preventieve maatregelen dienen te adviseren betreft slijmvliesafwijkingen van de mondholte?

Sterbeoordeling, Antwoorden 96 x, onbeantwoord 0 x

Aantal sterren 2,7/ 5



Afb. 4. Preventieve adviezen.

CORRESPONDENTIEADRES

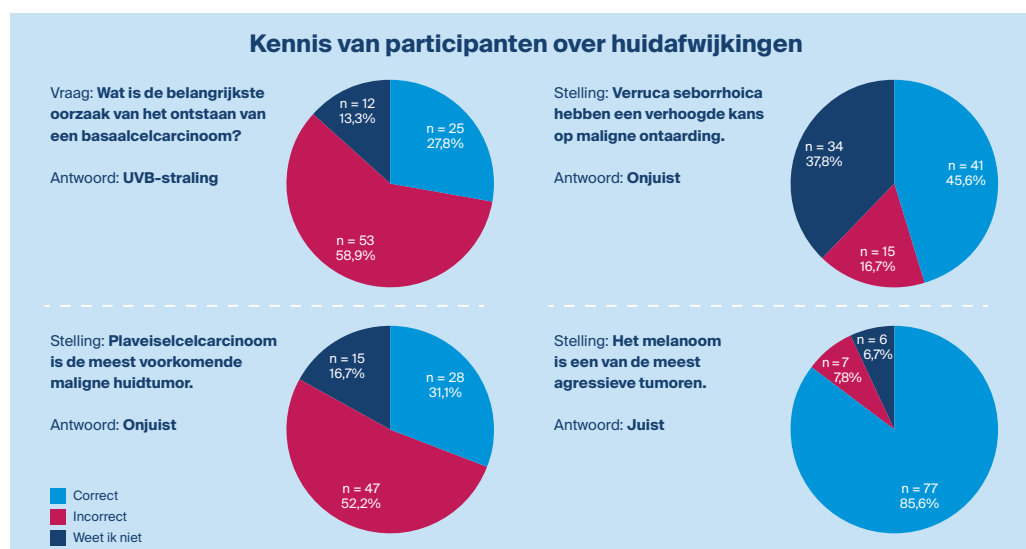
Thomas Rustemeyer

E-mail: t.rustemeyer@amsterdamumc.nl



Kennis en attitude van mondzorgverleners in Nederland over huidafwijkingen

J.G.A.M. de Visscher



Om inzicht te krijgen in de kennis van Nederlandse mondzorgverleners over huidafwijkingen van het aangezicht werd een enquête verspreid onder 7.670 mondzorgverleners. Hun kennis werd getest met 4 meerkeuzevragen en aan de hand van 5 casus. Er vulden 90 respondenten de enquête volledig in (gemiddeld 50,3 jaar, 62,2% vrouw). Tijdens de tandheelkundige controles onderzocht 55,6% het aangezicht altijd en 41,1% soms. De groep 21-40 jaar attendeerde hun patiënten vaker op huidafwijkingen ($p = 0,017$), was meer bevreesd dat een specialist de verwijzing nutteloos zou vinden ($p < 0,001$) en had meer behoefte aan een richtlijn ($p = 0,049$) dan de groep ouder dan 41 jaar. Respondenten scoorden voor de correct beantwoorde kennisvragen 1,90 van 4, bij de casussen voor de correcte diagnose 1,46 van 5, voor het correct gekozen beleid 3,48 van 5 en voor de combinatie diagnose en beleid 1,01 van 5. De totaalscore was 2,91 van 9. De conclusie is dat de kennis over huidafwijkingen bij mondzorgverleners beperkt is.

De deelnemers aan het onderzoek gaven aan dat mondzorgverleners een rol zouden kunnen vervullen bij het signaleren van huidafwijkingen in het aangezicht en het vervolgens verwijzen van de patiënt. Hun kennis over de meest gangbare

huidafwijkingen van het aangezicht is beperkt en het is vaak ook niet duidelijk hoe en naar wie een patiënt moet worden verwezen. Om deze rol naar behoren te kunnen vervullen, zijn aanvullende scholing over het uitvoeren van onderzoek van de huid van het hoofd-halsgebied, aspecten van huidafwijkingen en hoe te verwijzen noodzakelijk. Ook moet een tandheelkundige klinische richtlijn hierover opgesteld worden. Onderwijs over huidafwijkingen zou onderdeel kunnen zijn van het curriculum tandheelkunde. De vraag is echter of de tandheelkundige professie dit onderwerp tot zijn verantwoordelijkheid wil rekenen en daar aandacht aan wil schenken.

Sadeghi S, Brand HS, Jager DHJ, Visscher JGAM de. Kennis en attitude van mondzorgverleners in Nederland over huidafwijkingen. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2023; 130: 207-15. doi: <https://doi.org/10.5177/ntvt.2023.05.23017>

CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. Jan G.A.M. de Visscher

E-mail: j.devisscher@amsterdamumc.nl

Mka-chirurg, afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie van het Amsterdam UMC, locatie VUmc/Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam



Mucosale afwijkingen bij blaarvormende auto-immuunziekten

J.M. Meijer¹, A. Vissink²

Afwijkingen van de slijmvliezen komen vaak voor bij blaarvormende auto-immuunziekten, vooral bij pemphigus vulgaris en slijmvliespemfigoïd. De blaarvorming, erosies, ulceraties en het erytheem kunnen overal op de orale mucosa voorkomen, maar ook de andere slijmvliezen kunnen zijn aangetast. Pijn en verminderde voedselinname komen vaak voor. Vergeleken met blaren op de huid kunnen de bulleuze, vaak erosieve, afwijkingen van de orale mucosa klinisch moeilijker zijn te differentiëren. In dit artikel worden handvatten gegeven voor de herkenning van mucosale afwijkingen bij blaarvormende ziekten, de diagnostiek en therapie.

INLEIDING

Blaarvormende auto-immuunziekten (in Engels: *autoimmune bullous diseases*, afgekort AIBD) zijn relatief zeldzame mucocutane aandoeningen met een significante morbiditeit van blaarvormende of erosieve afwijkingen, potentiële verlittekening en pijnklachten. De mucosa, inclusief de slijmvliezen van de mond, zijn frequent aangedaan, in het bijzonder bij pemphigus vulgaris en slijmvliespemfigoïd. Blaarvormende auto-immuunziekten moeten onder andere onderscheiden worden van geneesmiddelenreacties, orale (erosieve) lichen planus, systeemziekten, inflammatoire darmziekten, chronische graft-versus-hostziekte, infectieuze oorzaken, de ziekte van Behçet en recidiverende aften (stomatitis aphthosa). [1] Voor het stellen van de diagnose van een blaarvormende auto-immuunziekte is histopathologisch onderzoek naar het slijtingsniveau van een biopt van de aangedane orale mucosa nodig. Aanvullend is direct immunofluorescentieonderzoek nodig voor het aantonen van specifieke autoantistoffen in de huid en/of mucosa en in bloed door middel van serologische testen.

Blaarvormende auto-immuunziekten omvatten een groep van auto-immuunziekten met autoantistoffen tegen structurele eiwitten van de desmosomen en hemidesmosomen in de huid

en mucosa, die leiden tot intra-epitheliale of subepitheliale splijting. Op basis van dit slijtingsniveau kunnen 2 hoofdgroepen worden onderscheiden: pemphigus met intra-epitheliale splijting, en pemfigoïd met subepitheliale splijting (zie kader). [1] Van zowel pemphigus als pemfigoïd zijn verschillende subtypen te onderscheiden op basis van klinische kenmerken en het aangedane antigeen. Bij beide hoofdgroepen is bij enkele subtypen voornamelijk de huid aangedaan (onder andere bulleus pemfigoïd, pemphigus foliaceus) en bij andere subtypen zijn vooral de slijmvliezen betrokken (slijmvliespemfigoïd, pemphigus vulgaris).

PEMFIGOÏD

Bij slijmvliespemfigoïd (*mucous membrane pemphigoid*) zijn IgG- en/of IgA-antistoffen voornamelijk gericht tegen het hemidesmosomale eiwit BP180. Mogelijk zijn ook antistoffen tegen andere eiwitten in het hemidesmosoom (verbinding cel-lamina basalis) aanwezig. De gemiddelde leeftijd van ontstaan van slijmvliespemfigoïd is rond de 60 jaar. [2,3] De ernst van slijmvliespemfigoïd is zeer divers: van een desquamatieve gingivitis met pijnklachten tot een verlittekenende ziekte met luchtwegobstructie of blindheid. De orale mucosa is het meest aangedaan (85%), gevolgd door oculaire (65%), nasale (20-40%), en anogenitale (20%) mucosa. [2] Ook andere mucosale oppervlakken kunnen betrokken zijn, de larynx, farynx en oesofagus. De prognose en management van vormen van (slijmvlies)pemfigoïd zijn afhankelijk van de ernst en uitgebreidheid van de ziekte.

Afwijkingen van de verschillende mucosale oppervlakken kunnen zich gedurende het ziektebeloop ontwikkelen, daarom is een multidisciplinaire behandeling en follow-up nodig. [3,4] Ook de huid kan zijn aangedaan zijn bij slijmvliespemfigoïd (bij 20-30%), maar dit komt minder voor. Het meest voorkomend is geïsoleerd oraal slijmvliespemfigoïd, met desquamatieve gingivitis (afb. 1a), mogelijk sereuze of hemorragi-

PEMPHIGUS VERSUS PEMFIGOÏD

De termen pemphigus en pemfigoïd lijken veel op elkaar en worden regelmatig verwisseld. Pemfigoïd betekent ook daadwerkelijk 'lijkend op pemphigus'. De ziektebeelden van pemfigoïd zijn afgesplitst in 1953 toen duidelijk werd op basis van histologie dat hierbij sprake was van een subepitheliale splijting in tegenstelling tot acantholyse met intra-epitheliale splijting bij pemphigus. De Nederlandse naamgeving 'parapemphigus' is obsoleet.

¹ Dermatoloog, UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten

² Mka-chirurg, Universitair Medisch Centrum Groningen/ Rijksuniversiteit Groningen



Afb. 1. Mucosale afwijkingen bij slijmvliespemfigoïd. desquamatieve gingivitis met erythemateuze, gezwollen gingiva (a); erosies en blaarvorming op het palatum (b); oculaire symblefaron als gevolg van verlittekening door slijmvliespemfigoïd (c).

sche bullae, erosies of ulcera op de lippen, de buccale mucosa, de tong en/of het palatum (afb. 1b). Bij de meeste vormen van slijmvliespemfigoïd treedt meestal geen verlittekening op, in tegenstelling tot een zeldzamere variant, het antilamine-332-slijmvliespemfigoïd. Het ziektebeloop van antilamine-332-slijmvliespemfigoïd is vaak agressiever met betrokkenheid van de ogen (afb. 1c), larynx of farynx en met een verhoogd relatief risico op maligniteit. [2] Bij andere varianten van pemfigoïd, zoals bulleus pemfigoïd, lineaire IgA-ziekte en epidermolysis bullosa acquisita, is de mucosa meestal milder betrokken en wordt vaker huidbetrokkenheid gezien. Lineaire IgA-ziekte, zoals de naam doet vermoeden, wordt gekenmerkt door lineaire IgA-deposities langs de basaalmembraanzone. De ziekte komt voor bij jonge kinderen (onder 5-10 jaar) en bij ouderen (na 60 jaar). Bij circa 80% van de patiënten komen mucosale afwijkingen voor. Dit betreft vooral pijnlijke orale erosies en ulceraties, erosieve cheilitis en desquamatieve gingivitis.

PEMPHIGUS

Pemphigus is een groep van zeldzame mucocutane blaarvormende auto-immuunziekten met splijten van het epitheel op een meer oppervlakkig niveau boven de basaalmembraan (intra-epitheliale splijting) en de aanwezigheid van autoantistoffen tegen desmosomale eiwitten. Desmosomale eiwitten zijn betrokken bij de cel-celverbinding. Van de klinische varianten presenteert pemphigus vulgaris zich met voornamelijk mucosale afwijkingen en daarnaast mogelijk blaren en erosies op de huid. Pemphigus wordt veroorzaakt door autoreactieve B-cellen die autoantistoffen produceren gericht

tegen de desmosomale eiwitten desmogleïne 3 (DSG3) en in mindere mate tegen desmogleïne 1 (DSG1). In tegenstelling tot pemphigus vulgaris, is bij pemphigus foliaceus alleen de huid betrokken en zijn de autoantistoffen alleen gericht tegen het DSG1-eiwit. De expressie van DSG3 en DSG1 in huid en mucosa is verschillend. [5]

Bij de meerderheid van de patiënten met pemphigus vulgaris (50-80%) is de eerste uiting van de aandoening in de mond, met of zonder huidafwijkingen. De orale mucosa is vaker erosief dan dat intacte blaren worden waargenomen door de oppervlakkige splijting (afb. 2a). Deze blaren kunnen genezen zonder verlittekening. Een opvallend kenmerk is dat bij strijken over ogenschijnlijk gezond slijmvlies, het slijmvlies loslaat (Tekenen van Nikolsky). [1] De meest voorkomende orale lokalisaties van pemphigus vulgaris zijn het palatum, de buccale mucosa en de tong. Desquamatieve gingivitis is minder vaak aanwezig (afb. 2b), in tegenstelling tot bij slijmvliespemfigoïd. Ook andere mucosale oppervlakken kunnen aangedaan zijn, waaronder nasale en faryngeale mucosa en minder vaak de genitale, oculaire en laryngeale mucosa en de oesofagus. Huidafwijkingen kunnen zich ook later in het ziekteproces nog ontwikkelen. Typisch voor pemphigus vulgaris zijn slappe blaren die gemakkelijk ruptureren tot erosies met crustae. Een zeer zeldzame variant is paraneoplastische pemphigus, met vaak uitgebreide pijnlijke erosieve stomatitis (afb. 2c) en geassocieerde (hematologische) maligniteit of de ziekte van Castleman. [1] De ziekte van Castleman is een zeldzame lymfoproliferatieve aandoening van de lymfeklieren en weefsels van het lymfestelsel.



Afb. 2. Mucosale afwijkingen bij pemphigus vulgaris: diffuse orale erosies en blaardaken buccaal (a); desquamatieve gingivitis bij pemphigus (b); cheilitis met blaarvorming, erosies en crustae (c).

DIAGNOSTIEK BLAARVORMENDE AUTO-IMMUUNZIEKTEN

Bij blaarvorming of erosies kan een biopt voor histopathologie van de rand van de blaar een indicatie geven van het splijtingsniveau, maar dit is niet voldoende voor het stellen van de diagnose van een blaarvormende auto-immuunziekte. Het biopt kan ook andere aandoeningen in de differentiële diagnose uitsluiten. [4,6] In het geval van slijmvliespemfigoïd is een subepitheliale splijting zichtbaar met mogelijk een eosinofiel en/of neutrofiel infiltraat. Bij pemphigus vulgaris is sprake van acantholyse met suprabasale splijting. Een biopt centraal uit een blaardak of erosie laat vaak een niet-specifieke ulceratie zien.

De hoeksteen van diagnostiek van blaarvormende auto-immuunziekten is echter de directe immunofluorescentie op een perilesionaal biopt van aangedane mucosa en/of huid. In dit biopt kunnen de immunodeposities van de auto-immuunreactie in het weefsel worden gevisualiseerd. Verschillende patronen zijn herkenbaar voor pemphigus en pemfigoïd. Bij pemphigus laat binding van IgG en/of complement C3 aan het epitheliale celoppervlak een fijn of granulair 'kippen-gaas'-patroon zien rondom de epitheliale cellen of keratinocyten (afb. 3a). Bij pemfigoïd is sprake van een lineaire depositie van IgG, met mogelijk IgA en/of complement C3 langs de basaalmembraanzone (afb. 3b). [1]

Voor slijmvliespemfigoïd wordt het tegelijkertijd afnemen van een huidbiopt geadviseerd, omdat in het mucosabiopt vaak sprake is van een zwakke aankleuring door lage circulerende autoantistoffen en daarmee vaak negatieve immunoserologische diagnostiek. Ook als de patiënt géén huidafwijkingen heeft, kan IgG in het huidbiopt worden aangetoond passend bij pemfigoïd. Als bij een negatief biopt een hoge klinische verdenking op slijmvliespemfigoïd blijft bestaan, kan het herhalen en bioteren van andere mucosale lokalisaties uiteindelijk wel leiden tot de diagnose van slijmvliespemfigoïd. [6] Immunoserologische testen omvatten onder andere indirecte immunofluorescentie, ELISA en immunoblot. Vooral voor pemphigus is een *enzyme-linked immunosorbent assay*

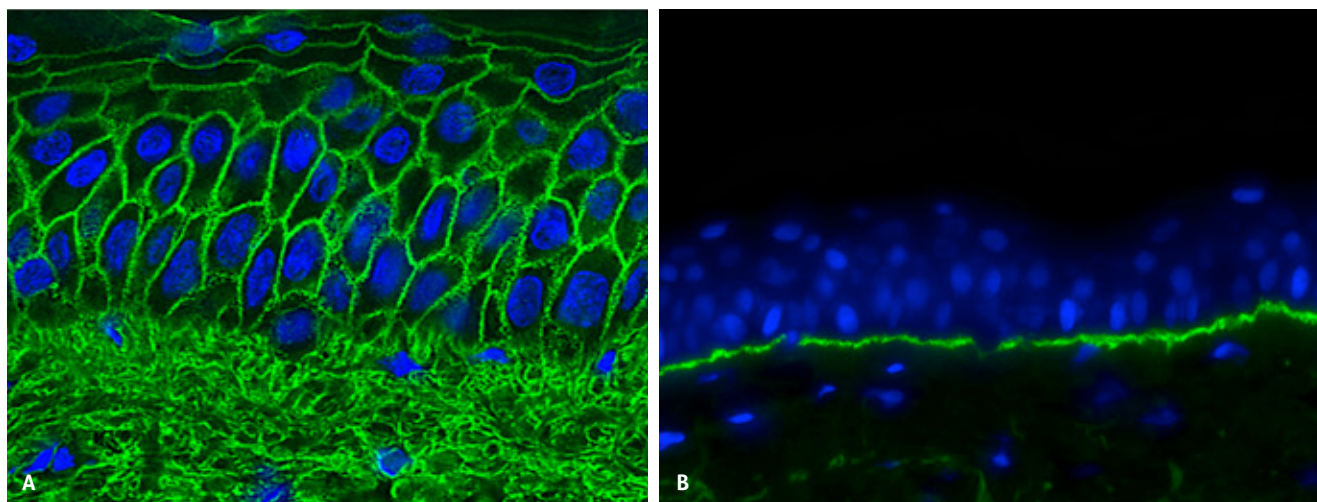
(ELISA) voor anti-DSG1- en anti-DSG3-antistoffen zeer sensitief (90%), terwijl ELISA duidelijk minder sensitief is voor slijmvliespemfigoïd (anti-BP180). Voor slijmvliespemfigoïd zijn voornamelijk indirecte immunofluorescentie op zoutgespleten humaan huidsubstraat en immunoblot diagnostische methoden om de ziekte aan te tonen, waarbij het mogelijk is subtypen te differentiëren.

Enkele zeldzame blaarvormende auto-immuunziekten, zoals paraneoplastische pemphigus en antilaminine-332-slijmvliespemfigoïd, kunnen alleen met specifieke serologische testen aangetoond of uitgesloten worden in specialistische laboratoria, bijvoorbeeld in Nederland het laboratorium Immunodermatologie van het Expertisecentrum voor Blaarziekten in het UMCG. [7]

ADVIEZEN VOOR MONDVERZORGING

Een goede mondverzorging is belangrijk, maar juist bij de kwetsbare orale mucosa door een blaarvormende auto-immuunziekte is de reiniging van het gebit en de mond-keelholte ernstig bemoeilijkt. Vaak lukt het onvoldoende om de mondhygiëne op peil te houden vanwege pijn. Bovendien neemt de natuurlijke reiniging van de mond af en is de voeding door de patiënt aangepast naar zachte vloeibare voedingsmiddelen die veel suikers kunnen bevatten. Het doel van een goede mondzorg bij blaarvormende ziekten is deze vicieuze cirkel te doorbreken. Bij onvoldoende reiniging wordt een alcoholvrije mondspoeling (chloorhexidine) aangeraden. Daarnaast is het raadzaam zachte, kleine tandenborstels te gebruiken en te reinigen in de richting vanaf de overgang van gingiva naar het gebitselement.

Tandheelkundige implantaten kunnen bij patiënten met pemphigus vulgaris of pemfigoïd met goed succes worden toegepast. De kans op verlies van het implantaat of peri-implantitis is niet verhoogd. [8] Een gebitsprothese wordt, vooral in de onderkaak, vaak minder goed verdragen, daarom kan beter een implantaatgedragen overkappingsprothese worden vervaardigd. Een behandeling bij een Centrum voor Bijzondere Tandheelkunde, verbonden aan de universitaire



Afb. 3. Directe immunofluorescentie bij pemfigoïd en pemphigus: 'kippen-gaas'-patroon aankleuring van IgG (groen) rondom de cellen van het epitheel bij pemphigus vulgaris (a); celkernen in blauw. Lineaire aankleuring van IgG (groen) langs de basaalmembraanzone in een biopt bij pemfigoïd (b).

centra of grotere ziekenhuizen, kan hierbij een goede keuze zijn vanwege de kwetsbaarheid van de orale mucosa bij het plaatsen van de implantaten en het vervaardigen van de gebitsprothese.

Er zijn geen wetenschappelijk bewijzen dat bepaalde voedingsmiddelen geassocieerd zijn met pemphigus of pemfigoïd. Bij pijnklachten in de mond wordt geadviseerd geen zure of scherpe spijzen, zoals citrusvruchten, tomaat of scherpe specerijen te gebruiken. Zo nodig kan een pijnstillende gel vóór het eten worden aangebracht, bijvoorbeeld een lidocaïnegel. Hiermee moet men wel voorzichtig zijn, de slijmvliezen kunnen dan ongemerkt beschadigd worden, bijvoorbeeld door een hard korstje.

Niet alleen de blaarvormende auto-immuunziekten zelf kunnen mondafwijkingen geven, ook de frequent voorgeschreven immunosuppressiva kunnen afwijkingen geven. Bij gebruik van prednison kan een schimmelinfectie in de mond ontstaan of een branderig gevoel in de mond. Deze infecties zijn goed te behandelen met antischimmelpreparaten, bij een gebitsprothese moet deze worden meebehandeld. Bij gebruik van methotrexaat kan een stomatitis of mucositis ontstaan.

BEHANDELING EN PROGNOSE

Blaarvormende auto-immuunziekten zijn over het algemeen chronische, recidiverende ziekten met een mild tot zeer ernstig karakter die een forse impact op kwaliteit van leven kunnen hebben. Langdurige lokale of systemische immunosuppressieve therapie is vaak nodig. Een uitzondering is door medicatie uitgelokte pemphigus of pemfigoïd, in het bijzonder lineaire IgA-ziekte, waarbij het wegnemen van het uitlokkende middel de belangrijkste stap is.

Voor de lokale behandeling van mucosale afwijkingen bij blaarvormende auto-immuunziekten zijn verschillende middelen beschikbaar in de vorm van een zalf, gel of mondspoeling, vaak met corticosteroiden. Toepassing van een gel (de meeste zalven worden als minder prettig ervaren) is geschikt als de afwijkingen alleen plaatselijk aanwezig zijn. Een triamcinolon-gel kan dan geschikt zijn. Zo nodig, als de afwijkingen zich vooral op de gingiva bevinden, kan de gel worden geapplied met een gebitsbeschermer met iets langere randen. Als triamcinolon onvoldoende effect sorteert, kan een sterkere corticosteroid worden overwogen, bijvoorbeeld clobetasol. Een mondspoeling met bijvoorbeeld triamcinolon of clobetasol is geschikter als de afwijkingen verspreid in de mond voorkomen. Gebruik bij voorkeur spoelingen waaraan geen alcohol is toegevoegd vanwege pijn bij blaren of erosies in de mond. De commerciële preparaten bevatten overwegend alcohol. Dan kan een corticosteroidoplossing (clobetasol) in neutrale olie (mygliol), bereid door een apotheek, worden overwogen. Dit moet goed worden afgestemd met de apotheek opdat zij de olie niet vervangen door een middel dat alcohol bevat. Een tacrolimusgel of -mondspoeling in mygliol kan als alternatief overwogen worden. Bij onvoldoende effect van deze lokale therapieën is systemische behandeling aangewezen. [4,5]

De behandeling van slijmvliespemfigoïd kan uitdagend zijn, variërend van behandeling van milde klachten met topicale corticosteroiden tot behandeling van ernstige klachten met orale corticosteroiden met adjuvante immunosuppressiva.

Vanwege de mogelijke complicaties bij slijmvliespemfigoïd, zoals blindheid, stenose of slikklachten, is een adequate diagnostiek en vroegtijdige behandeling noodzakelijk met een multidisciplinaire benadering. [4] Orale corticosteroiden vormen sinds jaren de hoeksteen van de systemische behandeling van blaarvormende auto-immuunziekten, maar hebben naast effectiviteit ook neveneffecten. Vaak zijn hoge doseringen prednison nodig voor pemfigoïd (0,5-0,75 mg/kg/dag) en pemphigus (0,5-1,0 mg/kg/dag) in een langdurig afbouwschema. Als alternatief kunnen adjuvante immunosuppressiva worden ingezet om het gebruik van corticosteroiden te verminderen, bijvoorbeeld dapson, methotrexaat, mycophenolaat mofetil, azathioprine of humane immunoglobulinen. [4,5] Voor pemphigus is in afgelopen jaren de toevoeging van anti-CD20 monoklonaal antilichaam (Rituximab™) een waardevolle behandeling gebleken, met remissie bij 90% van de patiënten en een snellere afbouw van corticosteroiden. Deze behandeling wordt tegenwoordig als eerste keus geadviseerd in de recente richtlijn (2020) voor behandeling van pemphigus. [5,9]

CONCLUSIE

Mucosale afwijkingen kunnen een eerste uiting zijn van een blaarvormende auto-immuunziekte zoals pemphigus vulgaris of slijmvliespemfigoïd. Door het spectrum van mucosale afwijkingen bij deze ziekten is een uitgebreide differentiële diagnose van onder meer geneesmiddelenreacties, orale (erosieve) lichen planus, systeemziekten, inflammatoire darmziekten, chronische graft-versus-hostziekte, infectieuze oorzaken, de ziekte van Behçet en recidiverende aften (stomatitis aphthosa) nodig. Bij een verdenking op een blaarvormende auto-immuunziekte is een vroegtijdige herkenning en adequate diagnostiek van belang, onder meer om complicaties bij slijmvliespemfigoïd te kunnen voorkomen, vroegtijdig immunosuppressieve therapie te starten en de patiënt te informeren over de juiste adviezen en prognose.

LEERPUNTEN

- Kennis hebben van hoe een blaarvormende afwijking op het mondslijmvlies te herkennen en te diagnosticeren.
- Weten wat de gevolgen zijn van blaarvormende afwijkingen van het mondslijmvlies voor de patiënt.
- Weten hoe een blaarvormende auto-immuunziekte van het mondslijmvlies te behandelen en weten wanneer het raadzaam is een patiënt met een dergelijke aandoening te verwijzen voor diagnostiek en behandeling.

TREFWOORDEN

Mucosa - blaarvormende ziekte - auto-immuunziekte - pemfigoïd - pemphigus

MEER INFORMATIE

Netwerk Blaarziekten (patiëntennetwerk):

www.netwerkblaarziekten.nl

Laboratorium Immunodermatologie UMCG (info en diagnostiek): www.immunoderma.org

LITERATUUR

1. Rashid H, Lamberts A, Diercks GFH, Pas HH, Meijer JM, Bolling MC, et al. Oral lesions in autoimmune bullous diseases: an overview of clinical characteristics and diagnostic algorithm. *Am J Clin Dermatol* 2019; 20: 847–61. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00461-7>
2. Rashid H, Meijer JM, Bolling MC, Diercks GFH, Pas HH, Horváth B. Insights into clinical and diagnostic findings as well as treatment responses in patients with mucous membrane pemphigoid: a retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2022; 87: 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.11.061>
3. Rashid H, Lamberts A, Borradori L, Alberti-Violetti S, Barry RJ, Caproni M, et al. European guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology – Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35: 1750–1764. <https://doi.org/10.1111/jdv.17397>
4. Schmidt E, Rashid H, Marzano A v., Lamberts A, di Zenzo G, Diercks GFH, et al. European Guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology – Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35: 1926–1948. <https://doi.org/10.1111/jdv.17395>
5. Joly P, Horvath B, Patsatsi, Uzun S, Bech R, Beissert S, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: 1900–1913.
6. Rashid H, Meijer JM, Diercks GFH, Sieben NE, Bolling MC, Pas HH, et al. Assessment of diagnostic strategy for mucous membrane pemphigoid. *JAMA Dermatol* 2021; 157: 780–787. <https://doi.org/10.1001/jama-dermatol.2021.1036>
7. Giurdanella F, Nijenhuis AM, Diercks GFH, Jonkman MF, Pas HH. Keratinocyte footprint assay discriminates antilaminin-332 pemphigoid from all other forms of pemphigoid diseases. *Br J Dermatology* 2020; 182: 373–381. <https://doi.org/10.1111/bjd.18129>
8. Vissink A, Spijkervet FKL, Raghoobar GM. The medically compromised patient: Are dental implants a feasible option? *Oral Dis* 2018; 24: 253–260.
9. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *The Lancet* 2017; 389: 2031–2040.

VERANTWOORDING

Gedeelten van dit artikel zijn in aangepaste vorm gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie, maart 2021 SNNDV Thema “Mucosale Pathologie”.

Afbeeldingen 1 en 2 zijn eerder gepubliceerd in het NTvDV maart 2021 SNNDV Themanummer Orale Pathologie door dezelfde auteur.

CORRESPONDENTIEADRES

dr. Joost M. Meijer

E-mail: j.m.meijer@umcg.nl



Ulceraties van het mondslijmvlies

E.H. van der Meij¹, J.G.A.M. de Visscher²

Ulceraties van het mondslijmvlies komen vaak voor en kunnen een uiting zijn van diverse lokale en systemische aandoeningen. In deze bijdrage worden de meest voorkomende oorzaken van ulcera van het mondslijmvlies besproken (tab. 1), waarbij de nadruk wordt gelegd op het herkennen en onderscheiden van de diverse aandoeningen aan de hand van klinische aspecten.

INLEIDING

Ulceraties van het mondslijmvlies komen vaak voor en kunnen een uiting zijn van diverse lokale en systemische aandoeningen. Deze hebben een traumatische, infectieuze, neoplastische, immuun- of geneesmiddelgerelateerde oorzaak en variëren van onschuldige, vanzelf genezende tot levensbedreigende afwijkingen. [1] In veel gevallen kan de diagnose gesteld worden aan de hand van uit de anamnese verkregen gegevens en de bevindingen bij lichamelijk onderzoek. Een aantal klinische aspecten, zoals 1. het aantal ulcera, 2. de locatie van het ulcus en 3. de eventuele aanwezigheid van slijmvliesafwijkingen elders en/of huidafwijkingen kan hierbij behulpzaam zijn. Zo zal een maligne ulcus zich presenteren als een solitair ulcus, terwijl een virale infectie gekenmerkt wordt door multipale ulcera. Afteuze ulcera komen voor op de niet-gekeratiniseerde mucosae, terwijl ulcera door een herpes-simplexvirusinfectie juist op de gekeratiniseerde mucosae (gingiva en palatum durum) worden gezien. Ulcera vanwege een ulceratieve orale lichen planus gaan gepaard met witte en/of rode veranderingen van het mondslijmvlies en/of afwijkingen van de huid, nagels en genitaliën. Het stellen van een verkeerde diagnose kan belangrijke consequenties hebben als blijkt dat het ulcus berust op een kwaadaardige tumor. Immers, kleine, in een vroeg stadium gediagnosticeerde, nog niet gemetastaseerde kwaadaardige mondholtetumoren hebben na adequate behandeling de beste kans op genezing. Om vertraging van de diagnose in dergelijke gevallen te voorkomen wordt geadviseerd om een niet genezend ulcus van het mondslijmvlies van onbekende origine na 2 weken te verwijzen naar een mka-chirurg voor nader onderzoek. [2]

TRAUMATISCHE OORZAKEN

Traumatische ulcera worden veroorzaakt door mechanisch, thermisch, elektrisch of chemisch letsel. Een mechanisch letsel is de meest voorkomende oorzaak van een ulcus waarbij als oorzaak kan worden gedacht aan een bijtewond van het wangslimvlies, de tongrand of de onderlip (afb. 1a), beschadiging door een scherpe rand van een gebitselement (afb. 1b) of door een te lange rand van een gebitsprothese. Daarnaast kan een mechanisch trauma worden veroorzaakt door het

Tabel 1 Oorzaken van ulceraties van het mondslijmvlies.

Soort ulceratie	Oorzaak
Traumatisch	Trauma
Infectieus	Herpes simplex Herpes zoster Syfilis Tuberculose
Neoplastisch	Plaveiselcelcarcinoom Hematologische aandoeningen
Immuunrelateerd	Stomatitis aftosa Erythema multiforme Lupus erythematoses Inflammatoire darmziekten Arteriitis lingualis Granulomatose met polyangiitis (GPA) Ziekte van Beçhet Lichen planus Blaarvormende ziekten
Geneesmiddelgerelateerd	Geneesmiddel

uitschieten met een tandenborstel, excessief gebruik van een tandenborstel of zich voordoen tijdens een chirurgische of tandheelkundige behandeling. Een door mechanisch trauma veroorzaakt ulcus geneest gewoonlijk binnen 1 tot 2 weken. Thermische verwondingen worden meestal veroorzaakt door heet voedsel of hete dranken (afb. 1c). Een bekend voorbeeld is de te hete pizza of bitterbal waarbij gemakkelijk verbranding van de tongpunt, het gehemelte, de lippen of het wangslimvlies kan optreden. Chemisch letsel kan zich voordoen bij het gebruik van diverse in de tandheelkunde toegepaste lokale middelen zoals waterstofperoxide (afb. 1d), natriumhypochloriet of fosforzuur (30%). Een bijzondere vorm van een traumatisch ulcus is het zogenoemde palatinale anesthesie-ulcus waarbij een mucosadefect ontstaat na het toedienen van lokale anesthesie. Het is niet duidelijk of het weefselverval hierbij ontstaat door te grote hoeveelheid ingespoten anesthesievloeistof en de daarmee gepaard gaande druk of door de

¹ Mka-chirurg, Medisch Centrum Leeuwarden en Amsterdam UMC, locatie VUmc, en Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam

² Mka-chirurg, Amsterdam UMC, locatie VUmc, en Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam



Afb. 1. Voorbeelden van traumatische ulcera: traumatisch ulcus van de onderlip (a) veroorzaakt door het sabbelen op de verdoofde onderlip nadat door de tandarts voor het verwijderen van gebitselement 36 mandibulaire geleidingsanesthesie is gegeven. Een scherp begrensde ulcus op de linker tongrand omgeven door homogeen witte veranderingen (b). Het ulcus voelt soepel aan bij palpatie. Er is verdenking op een traumatisch ulcus ten gevolge van de scherpe linguale knobbel van gebitselement 38. Besloten wordt deze te verwijderen. Het ulcus verdween daarna binnen 2 weken. Een thermisch ulcus ontstaan na het eten van te hete soep (c) en een chemisch ulcus (d) veroorzaakt door het dagelijks vele malen appliceren van gazen gedrenkt in waterstofperoxide 3% vanwege een pijnklacht uitgaande van gebitselement 46. En ten slotte, een sinds enkele weken bestaand, scherp begrensde ulcus met een opgeworpen rand en bedekt met een witte pseudomembraan (e). Bij histopathologisch onderzoek werd het beeld gezien van een traumatisch eosinofiel granuloom.

in de vloeistof aanwezige vasoconstrictor. Het ontstane defect geneest in ongeveer 6 weken. [3]

Een traumatisch ulcus wordt klinisch gekenmerkt door een scherp begrensde, erythmateus ulcus waarbij het oppervlak soms bedekt is met een gelig beslag. Bij palpatie voelt het ulcus soepel aan, er zijn geen tekenen van induratie zoals dat bij een kwaadaardig ulcus kan worden gevoeld. Meestal wordt een traumatisch ulcus met een mechanische oorzaak omgeven door een dunne homogeen witte verandering, die bij histopathologisch onderzoek berust op hyperkeratose. Na eliminatie van de vermoedelijke oorzaak, bijvoorbeeld het gladlijpen van een scherpe knobbel van een gebitselement, dient het ulcus binnen 2 weken te genezen. Mocht dit niet het geval zijn dan dient de patiënt verwezen te worden naar een mka-chirurg. In de meeste gevallen zal een biopsie worden genomen om een mogelijk kwaadaardig proces uit te sluiten. In tegenstelling tot het bovenbeschreven traumatisch ulcus heeft het zeldzaam voorkomende traumatisch eosinofiel granuloom, ook wel TUGSE (*traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia*) genoemd, een geringe tendens tot genezing. Een dergelijk ulcus komt meestal voor op de tong en kan weken tot maanden min of meer onveranderd aanwezig blijven (afb. 1e). Alhoewel de naam van deze entiteit een traumatische oorzaak suggereert blijkt daar anamnestic

lang niet altijd sprake van. De afwijking kan op alle leeftijden voorkomen en gaat soms gepaard met pijn. Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door een scherp begrensde ulcus bedekt met een witte of gele pseudomembraan en een geïndureerde opgeworpen rand. Het klinisch beeld kan sterk doen denken aan een kwaadaardig ulcus en er zal daarom meestal gekozen worden voor een biopsie. Merkwaardig genoeg verdwijnt in geval van een TUGSE het ulcus vaak na het nemen van het incisiebiopsie. Mocht het ulcus desondanks persisteren of recidiveren dan kan gekozen worden voor het excideren van de afwijking. Als alternatieve behandeling kan intraliesionale behandeling met corticosteroïden worden overwogen. Een enkele maal wordt een soortgelijk beeld gezien aan de ventrale onderzijde van de tong bij een zuigeling. Dit ulcus wordt veroorzaakt door mechanische irritatie van (neo)natale onderincisieën tijdens het geven van borstvoeding, ook wel de ziekte van Riga-Fede genoemd. Behandeling hiervan bestaat uit het gladlijpen van de incisale randen of het bedekken ervan met een laagje composiet of plaatje. Overtollige of verhoogde mobiele incisieveën worden verwijderd.

INFECTIEUZE OORZAKEN

Herpes simplex

Het herpes-simplexvirus (HSV) kent 2 varianten waarvan type 1 vooral verantwoordelijk is voor infecties in en rond de mond

en type 2 zich meestal manifesteert in het genitale gebied. Beide kunnen herpes labialis ('koortslip' of cold sores) veroorzaken. Op deze variant gaat het artikel van Starink op pagina 33 van dit themanummer verder in. [4]



Afb. 2. Multipole ulcera aan de binnenzijde van de onderlip en de mondhoek in het verzorgingsgebied van de derde tak van de nervus trigeminus (nervus mandibularis) in het kader van een herpes zoster.

Herpes zoster

Herpes zoster is een acute virale aandoening van huid en slijmvliezen en wordt veroorzaakt door een reactivatie van het varicella-zostervirus, een humaan herpesvirus type 3 dat op kinderleeftijd waterpokken veroorzaakt en zich na de primaire infectie terugtrekt in een ganglion. Herpes zoster wordt geassocieerd met diverse uitlokkende factoren, zoals infectie met HIV, de aanwezigheid van een kwaadaardige tumor, radiotherapie, stress, gebruik van cytotoxische en immunosuppressieve medicatie en tandheelkundige behandelingen. [5] Klinisch wordt de aandoening gekenmerkt door acuut optredende enkelzijdige pijn en huiduitslag in het verzorgingsgebied van de betreffende zenuw waarin het virus zich bevindt. In en rond de mond zijn dit meestal de tweede en derde tak van de nervus trigeminus. Bijna alle patiënten met herpes zoster ervaren prodromale pijn en paresthesieën die vaak gepaard gaan met koorts, algehele malaise en

hoofdpijn. Daarna ontstaan blaasjes en pustels van de huid omgeven door roodheid die na enkele dagen kapotgaan en ulcera met korsten vormen. Intraorale ulcera bevinden zich op het palatum, het wangslimvlies en de tong waarbij de laesies zich karakteristiek uitbreiden tot aan de mediaanlijn (afb. 2). Bij gezonde patiënten genezen de huid- en slijmvliesafwijkingen na 2 tot 3 weken. Ongeveer 15% van de patiënten ontwikkelt na een doorgemaakte herpes zoster een uitermate invaliderende, chronische pijn, de zogenoemde postherpetische neuralgie. Behandeling van herpes zoster bestaat uit het voorschrijven van medicatie ter verlichting van de pijn en wordt op indicatie gecombineerd met antivirale medicatie. De laatste dient binnen 3 dagen na het ontstaan van zichtbare huid- en slijmvliesafwijkingen gestart te worden.

NEOPLASTISCHE OORZAKEN

Plaveiselcelcarcinoom

Het plaveiselcelcarcinoom van het mondslijmvlies presenteert zich vaak als een pijnlijk en bij palpatie geïndureerd aanvoelend ulcus. Vooral de aanwezigheid van induratie onderscheidt een maligne ulcus van het merendeel van de overige in deze bijdrage besproken goedaardige ulcera. De tongranden en de mondbodem zijn voorkeurslokalisaties (afb. 3). Roken is de belangrijkste etiologische factor. Hoewel alcohol als enige factor de kans op het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom van de mondholte niet lijkt te verhogen, werkt het wel synergistisch op het schadelijk effect van tabaksgebruik. De rol van het humaan papillomavirus bij het ontstaan van een plaveiselcarcinoom van het mondslijmvlies is, in tegenstelling tot die bij het orofarynxcarcinoom, beperkt. Soms is het lastig onderscheid te maken tussen een maligne ulcus en een traumatisch ulcus als gevolg van bijvoorbeeld een scherpe rand van een gebitsselement of een drukplek door een gebitsprothese. De stelregel is dat na behandelen van de vermoede oorzaak, het ulcus na 2 weken (grotendeels) moet zijn genezen. Wanneer dit niet het geval is dan is er sterke klinische verdenking op een maligniteit en wordt de patiënt verwezen. Behandeling gericht op genezing is primair chirurgisch, al dan niet gevolgd door radiotherapeutische behandeling. In sommige gevallen wordt hierbij ook chemotherapie gegeven. Indien genezing niet meer mogelijk is, wordt naast pallia-



Afb. 3. Een geïndureerd ulcus met opgeworpen rand in de voorste mondbodem aan de rechterzijde passend bij een plaveiselcelcarcinoom.



Afb. 4. Grote ulcererende massa in de bovenkaak veroorzaakt door een non-Hodgkinlymfoom.

tieve radiotherapie of chemotherapie, in toenemende mate gebruikgemaakt van palliatieve immuuntherapie.

Hematologische aandoeningen

Diverse hematologische aandoeningen, zowel goed- als kwaadaardig, kunnen zich manifesteren in de mondholte. Een aantal hiervan gaat gepaard met ulceratie van het mondslijmvlies waarbij het meestal aandoeningen betreft die gepaard gaan met neutropenie, zoals leukemie. [1] Hoewel de meeste non-Hodgkinlymfomen in de mondholte zich presenteren als een submucosale vast-aanvoelende zwelling onder een intacte mucosa, wordt soms ulceratie van de bekleedende mucosa gezien (afb. 4). Een leukemisch ulcus gaat vaak gepaard met andere orale symptomen, zoals een makkelijk bloedende en gezwollen gingiva. De combinatie van deze symptomen zal bij de clinicus de verdenking op een hematologische maligniteit oproepen.

IMMUUNGERELATEERDE OORZAKEN

Stomatitis aftosa

Stomatitis aftosa is een van de meest voorkomende aandoeningen van het mondslijmvlies, ongeveer 20% van de Nederlandse bevolking heeft in meer of mindere mate last van recidiverende aften. De oorzaak van aften is onbekend. Trauma, bepaalde voedselbestanddelen, hormonale veranderingen en stress zijn mogelijke uitlokkende factoren. Daarnaast zou een bepaalde genetische predispositie of familiale aanleg de gevoeligheid voor het krijgen van aften verhogen. Opmerkelijk is dat aften eigenlijk nooit bij rokers voorkomen en zelden worden gezien bij edentate patiënten. Er worden 3 soorten aften onderscheiden, te weten het minor, major en herpetiforme type. Het minor type is de meest voorkomende variant en wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van 1 of meerdere pijnlijke gelige ulcera die omgeven worden door een rode hof (afb. 5). Aften komen uitsluitend voor op de niet gekeratiniseerde slijmvliezen en kunnen op grond hiervan meestal eenvoudig worden onderscheiden van ulcera in het kader van een herpes-simplexvirusinfectie die juist vooral op de gingiva en palatum durum worden gezien. Aften van het minor type hebben een doorsnede van enkele millimeters tot 1 centimeter, genezen binnen 1 tot 2 weken zonder littekenvorming en komen meestal voor bij kinderen en jongvolwassenen. Daarentegen variëren major aften van 1 tot soms zelfs 3 centimeter in doorsnede, genezen in een periode van 2 tot 6 weken, veelal met littekenvorming en ontstaan na de puberteit. Van herpetiforme aften wordt gesproken bij de aanwezigheid van tientallen, soms wel 100, kleine, ulcera die morfologisch sterk doen denken aan de vloeïende ulcera zoals deze gezien worden bij een herpes-simplexvirusinfectie. Herpetiforme aften genezen binnen 7 tot 10 dagen en recidiveren evenals de andere varianten frequent. Er bestaat geen curatieve behandeling voor aften. Wel kan er ter symptoombestrijding gebruikgemaakt worden van lokale middelen, zoals corticosteroiden in de vorm van een mondzalf of spoel drank, tetracyclinespoel drank of lokale applicatie van een oppervlakteanestheticum. In sommige gevallen, meestal betreft het dan aften van het major type, worden systemische corticosteroiden of thalidomide voorgeschreven. [6]



Afb. 5. Afteuze ulcera (minor type) van onderlip en tong.



Afb. 6. Ulcera van de boven- en onderlip gerelateerd aan het gebruik van methotrexaat.

Lichen planus

Lichen planus is een T-cel gemedieerde aandoening van huid en slijmvliezen waarbij vaak alleen het mondslijmvlies is aangedaan zonder de aanwezigheid van huid- of andere slijmvliesafwijkingen. Het klinisch beeld van lichen planus varieert van dubbelzijdige, min of meer symmetrische, asymptomatische witte reticulaire of plaquetype afwijkingen tot zeer pijnlijk erosieve of ulceratieve veranderingen. In een aparte bijdrage van dit thema wordt aandacht besteed aan de diverse aspecten van lichen planus naar aanleiding van de onlangs gereviseerde landelijke richtlijn (pag. 41). [7]

Blaarvormende ziekten

Blaren van het mondslijmvlies gaan gewoonlijk binnen enkele uren kapot waarna ulcera ontstaan. De diverse immuungemedieerde blaarvormende ziekten waarbij ook het mondslijmvlies kan zijn aangedaan, zoals slijmvliespemfigoïd, (paraneoplastische) pemphigus vulgaris en epidermolysis bullosa komen elders in dit themanummer aan bod (pag. 19). [8]

GENEESMIDDELGERELATEERDE OORZAKEN

Diverse geneesmiddelen kunnen solitaire of multiële ulcera van het mondslijmvlies veroorzaken, waaronder NSAID's (naproxen en piroxicam), antibiotica (trimethoprim met sulfamethoxazol), COX-2-remmers, antihypertensiva (losartan),

immunosuppressiva (mycopenolaat, tacrolimus, sirolimus, temsirolimus, everolimus) en chemotherapeutica (5-fluorouracil, methotrexaat (afb. 6), hydroxyurea, cisplatin). [9] Omdat deze ulcera niet altijd ontstaan direct na toediening van het medicijn maar soms na al lang, niet zelden vele jaren, gebruik ervan, kan het lastig zijn een oorzakelijk verband vast te stellen. De enige betrouwbare methode om een oraal geneesmiddel gerelateerd ulcus te diagnosticeren is de vaststelling dat het ulcus geneest na het staken van het geneesmiddel en weer recidiveert nadat opnieuw met het gebruik is gestart. Omdat dit in de praktijk meestal niet haalbaar is en zelfs gevaarlijk kan zijn, blijft de diagnostiek van geneesmiddelgerelateerde orale ulcera problematisch. Bij sterke verdenking op een relatie met een geneesmiddel dient het staken van het verdachte geneesmiddel slechts overwogen te worden indien een goed alternatief geneesmiddel voorhanden is.

CONCLUSIE

Ulceraties van het mondslijmvlies komen vaak voor en kunnen een uiting zijn van diverse lokale en systemische aandoeningen. In de meeste gevallen kan op grond van de anamnese en de klinische presentatie de juiste diagnose worden gesteld. Indien er vermoeden bestaat op een traumatisch ulcus kan in eerste instantie worden afgewacht al dan niet na het elimineren van de mogelijke oorzaak. Als het ulcus echter binnen een periode van 2 weken geen genezingsstendens vertoont dient de patiënt voor verdere diagnostiek verwezen te worden naar een mka-chirurg. Het vroegtijdig stellen van de juiste diagnose is van belang, omdat orale ulcera een eerste uiting kunnen zijn van een systemische aandoening of kunnen berusten op een kwaadaardige aandoening.

LEERPUNTEN

- Wees ervan bewust dat ulceraties van het mondslijmvlies een uiting kunnen zijn van diverse lokale en systemische aandoeningen.
- Een niet-genezend ulcus van het mondslijmvlies van onbekende origine dient binnen 2 weken te worden verwezen naar een mka-chirurg voor nader onderzoek.

LITERATUUR

1. Fitzpatrick SG, Cohen DM, Clark AN. Ulcerated lesions of the oral mucosa: clinical and histologic review. *Head Neck Pathol* 2019; 13: 91-102.
2. Farah CS, Balasubramaniam R, McCullough MJ. *Contemporary oral medicine. A comprehensive approach to clinical practice*. Zwitserland: Springer; 2019: 1009-1041.
3. Baart JA, Waal van der I. Oral medicine 6. Ulceraties van de orale mucosa. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2013; 120: 246-249.
4. Starink MV. Wat is er bekend over de diagnostiek en behandeling van herpes labialis? *NTvDV* 2023; 4:33-6.
5. Balasubramaniam R, Kuperstein AS, Stoopler ET. Update on oral herpes virus infections. *Dent Clin North Am* 2014; 58 :265-80.
6. Lau CB, Smith GP. Recurrent aphthous stomatitis: A comprehensive review and recommendations on therapeutic options. *Dermatol Ther* 2022; 35: e15500.
7. Hees CLM van, Meij EH van der. Lichen planus. *NTvDV* 2023; 4:41-6.
8. Meijer JM, Vissink A. Mucosale afwijkingen bij blaarvormende auto-immuunziekten. *NTvDV* 2023; 4:19-23.
9. Yuan A, Woo SB. Adverse drug events in the oral cavity. *Dermatol Clin* 2020; 38:523-533.

DANKWOORD

De auteurs danken de fotografen van het Medisch Centrum Leeuwarden voor de zorg die zij aan de afbeeldingen hebben besteed.

CORRESPONDENTIEADRES

Erik van der Meij

E-mail: erik.van.der.meij@mcl.nl



Auto-immuunaandoeningen en orale lichen planus

E.H. van der Meij

Orale lichen planus is een veel voorkomende auto-immuunaandoening met een prevalentie van ongeveer 1%. In de literatuur wordt vaak gesuggereerd dat andere auto-immuunziekten zoals diabetes mellitus type I, schildklierandoeningen en reumatoïde artritis vaker voorkomen bij patiënten met orale lichen planus. Soms worden deze auto-immuunziekten niet opgemerkt omdat de patiënt weinig of aspecifieke klachten heeft. In een systemisch literatuuroverzicht en meta-analyse onderzochten de auteurs in hoeverre er daadwerkelijk bewijs is voor een mogelijke associatie tussen orale lichen planus en andere auto-immuunziekten. Beoordeling van alle relevante publicaties die waren verschenen tot mei 2021 leverde een selectie op van 153 artikelen (23.327 patiënten) die voldeden aan de gestelde criteria.

De verzamelde gegevens toonden aan dat veel auto-immuunziekten inderdaad vaker voorkomen bij patiënten met orale lichen planus, waarbij de duidelijkste associatie werd gevonden met schildklierandoeningen (vooral Hashimoto's thyreoiditis) en diabetes mellitus type I. Het bewijs voor een relatie met andere auto-immuunziekten, zoals fibromyalgie,

coeliakie, reumatoïde artritis, syndroom van Sjögren, lupus erythematoses en dermatologische aandoeningen, bleek minder sterk en behoeft volgens de auteurs verder onderzoek.

CONCLUSIE

Er is duidelijk bewijs voor het vaker voorkomen van auto-immuun schildklierandoeningen en diabetes mellitus type I bij patiënten met orale lichen planus. Omdat deze auto-immuunziekten gepaard kunnen gaan met soms slechts subtiele klachten dient de mondzorgverlener bij wie de diagnose orale lichen planus bekend is bij het geringste vermoeden op deze auto-immuunziekten de patiënt te verwijzen naar de huisarts voor eventueel nader onderzoek. Vroegtijdige opsporing van deze auto-immuunaandoeningen wordt hierdoor mogelijk gemaakt.

De Porras-Carrique T, Ramos-García P, Aguilar-Diosdado M, Warnakulasuriya S, González-Moles MÁ. Autoimmune disorders in oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. Oral Dis 2022 Jan 9; online ahead of print.



Orale leukoplakie bij behandelde patiënten met een plaveiselcelcarcinoom

J.G.M.A. de Visscher

Leukoplakie van het mondslijmvlies betreft een klinische diagnose van een overwegend witte afwijking die niet direct als een andere witte, goed definieerbare afwijking kan worden gediagnosticeerd en een verhoogde kans heeft op maligne ontarding. Het is de meest voorkomende orale potentieel maligne afwijking van het mondslijmvlies en van alle leukoplakieën ontardt jaarlijks 1-4% in een plaveiselcelcarcinoom. Er is een verhoogde kans op maligne ontarding onder andere bij vrouwen, afwezigheid van roken, epitheeldysplasie en een plaveiselcelcarcinoom in de mond.

In dit retrospectieve onderzoek werden 84 patiënten gevolgd met een door middel van CO₂-laserverdamping behandelde orale leukoplakie waarbij de afwijking was ontstaan na eerdere behandeling van een plaveiselcelcarcinoom van de mondholte. De gemiddelde follow-up was 6,78 ± 4,25 jaar. De cumulatieve maligne transformatie ratio was 25% en de jaarlijkse ontarding was 5,73%. Statistisch bleken de locaties tong

en mondbodem, de aanwezigheid van multifocale laesies en *Candida*-infectie onafhankelijke voorspellende factoren voor maligne ontarding. Helaas was er in dit onderzoek geen separate, niet behandelde groep patiënten die kon worden vergeleken met de behandelde groep patiënten. Tot nu toe is namelijk nooit aangetoond dat door verwijdering van de leukoplakie maligne ontarding daadwerkelijk kan worden voorkomen.

CONCLUSIE

De kans op maligne ontarding van orale leukoplakie is verhoogd bij patiënten die waren behandeld vanwege een plaveiselcelcarcinoom van de mondholte.

Yang SW, Lee YC, Lee YS, Chang LC, Lai YR. Risk assessment of malignant transformation of oral leukoplakia in patients with previous oral squamous cell carcinoma. Int J Oral Maxillofac Surg 2022; 51: 1394-1400.



Kunnen titaandioxidedeeltjes peri-implantitis veroorzaken?

T. Rustemeyer

Al langer bestaat de verdenking dat titaandioxide (TiO_2) deeltjes gezondheidsklachten kunnen uitlokken. Vooral in de mondholt zou dit kunnen spelen omdat TiO_2 -deeltjes door tribocorrosie loskomen van titanium implantaten. Fagocytose door macrofagen resulteert in het vrijkomen van pro-inflammatoire cytokines die mogelijk ter plaatse van het implantaat peri-implantitis veroorzaken. Het doel van het onderzoek was het meten van de associatie tussen peri-implantitis en de aanwezigheid van pro-inflammatoire cytokinen geassocieerd met TiO_2 -deeltjes.

De onderzoekers voerden een retrospectief cross-sectioneel onderzoek uit en hielden een steekproef onder 60 proefpersonen uit een tandartspraktijk. Proefpersonen werden uitgesloten als de plaque-index (volgens Silness en Loe) graad 3 was. De voorspellende variabele was een positieve of negatieve TiO_2 -stimulatietest, dat is een in vitro-test op de pro-inflammatoire respons van macrofagen. De uitkomstvariabele was de status van peri-implantitis gedefinieerd als aanwezig of afwezig. Er werden 3 groepen beschouwd: een controlegroep met 20 patiënten zonder tandheelkundige implantaten (groep 1) en 2 groepen patiënten met titanium tandheelkundige implantaten, waarvan 1 groep zonder peri-implantitis (groep 2) en de andere groep met peri-implantitis (groep 3) (elke groep $n = 20$). Bij patiënten met implantaten werd de (gingivale) pocketdiepte van de implantaten gemeten en werden bloeding en pus na sonderen bepaald om peri-implantitis vast te stellen.

De steekproef bestond uit 35 vrouwen en 25 mannen met een gemiddelde leeftijd van 54,2 jaar (standaarddeviatie = 14,76). De totale TiO_2 -stimulatietestpositiviteitsfrequentie was 28,3% en bedroeg respectievelijk 30,0%, 5,0% en 50,0% voor de groepen controle, implantaten zonder en implantaten met peri-implantitis. Er waren geen statistisch significante verschillen in de frequenties van de TiO_2 -stimulatietestresultaten tussen de controlegroep en de gecombineerde groepen 2 en 3 (p -waarde < 0,84). Het risico voor TiO_2 -positieve patiënten met een titanium implantaat om peri-implantitis te ontwikkelen was statistisch significant en hoger in vergelijking met TiO_2 -negatieve patiënten (OR19,0 met 95% BI [2,12,170,38]; p -waarde < 0,01).

CONCLUSIE

Deze gegevens laten zien dat er een statistisch significante relatie bestaat tussen een positieve TiO_2 -stimulatietest en peri-implantitis. Vooralsnog kan echter geen eenduidige conclusie getrokken worden en wordt verder onderzoek met grotere aantallen proefpersonen aanbevolen om dit mechanisme nader te bestuderen.

Stolzer C, Müller M, Gosau M, et al. Do titanium dioxide particles stimulate macrophages to release proinflammatory cytokines and increase the risk for peri-implantitis? J Oral Maxillofac Surg 2023; 81: 308-317.



Diagnostische vertraging bij orale auto-immuunziekten

J.M. Meijer

Bij auto-immuunziekten wordt regelmatig een verkeerde diagnose gesteld door de aspecifieke symptomen en onbekendheid met de diverse ziektebeelden door artsen. Ook bij betrokkenheid van de orale mucosa is hier sprake van, mogelijk door de klinische variabiliteit van orale afwijkingen en de relatief lage prevalentie. In dit literatuuronderzoek werd de diagnostische vertraging onderzocht van de auto-immuunziekten orale lichen planus, pemphigus vulgaris, slijmvliespemfigoïd, orale lupus erythematosus, syndroom van Sjögren, orofaciale granulomatose en orale erythema multiforme.

Slechts 16 onderzoeken rapporteerden diagnostische vertraging in auto-immuunziekten met orale afwijkingen.

Opvallend genoeg ontbraken specifieke data over de meest voorkomende orale auto-immuunziekte orale lichen planus, waarbij wordt gesteld dat vroegtijdige herkenning van deze auto-immuunziekte bij typische reticulair laesies waarschijnlijker is dan bij atypische erosieve laesies.

Orale blaarvormende auto-immuunziekten (pemphigus vulgaris en slijmvliespemfigoïd) werden gemiddeld 8 maanden na de eerste symptomen gediagnosticeerd. Door patiënten met pemphigus vulgaris met alleen orale afwijkingen werden gemiddeld 4,28 artsen geconsulteerd voordat de diagnose werd gesteld, tweemaal zoveel als bij patiënten met ook huidafwijkingen. Patiënten met pemphigus vulgaris werden het meest frequent eerst gediagnosticeerd als aphtosis oris, herpes stomatitis of candidiasis. Het eerste klinische teken van

slijmvliespemfigoïd is een pijnlijke, erythemateuze gingiva en de meest gestelde eerste diagnoses zijn dan ook parodontitis of gingivitis. Daarna kan desquamatie en blaarvorming optreden; tijdige herkenning van desquamatieve gingivitis tijdens tandheelkundige controles zou het identificeren van slijmvliespemfigoïd kunnen versnellen.

Orale laesies zijn frequent een eerste uiting van systemische lupus erythematosus, maar worden vaak niet als dusdanig herkend omdat de afwijkingen vaak asymptomatisch verlopen. Een diagnostische vertraging wordt geschat op 6 maanden tot 2 jaar, waarbij in circa 30% van de gevallen sprake was van orale ulceratie en bij meer dan 50% van een droge mond. De vertraging in het stellen van de diagnose syndroom van Sjögren was gemiddeld 2 tot 6 jaar, mogelijk omdat karakteristieke symptomen zich pas later in het ziektebeloop tonen. Voor orofaciale granulomatose en orale erythema multiforme kon geen schatting gemaakt worden door de lage incidentie en klinische heterogeniteit.

CONCLUSIE

De diagnostische vertraging van orale auto-immuunziekten is nog steeds onderschat en weinig onderzocht. Een vroegtijdige diagnose en behandeling kan de prognose en kwaliteit van leven sterk verbeteren.

Petruzzi M, Della Vella F, Squicciarini N, et al. Diagnostic delay in autoimmune oral diseases. Oral Dis 2022; 24 Dec: online ahead of print.



Wat is er bekend over de diagnostiek en behandeling van herpes labialis?

M.V. Starink

Herpes labialis is een van de meest voorkomende humane infecties. Moet het behandeld worden? En zo ja, hoe?

HERPES

Herpes behoort tot de DNA-virussen. Er bestaan ruim 80 varianten van en hiervan komen er 8 bij mensen voor. Herpes is een zeer succesvol pathogeen, bijna iedereen raakt in de loop van het leven geïnfecteerd met meerdere typen. Herpes-simplexvirus (HSV) type 1 komt bij mensen het meeste voor, het is een van de meest voorkomende pathogenen wereldwijd. Al sinds het begin van de mensheid - 6 miljoen jaar geleden - evolueert HSV-1 met de mens mee. Het komt bij andere organismen niet voor. HSV-type 2 is van recentere datum; anderhalf miljoen jaar geleden is dit virus overgesprongen van chimpansees (*chimpansee herpes simplex virus*) op mensen. De lange co-evolutie heeft HSV-1 de mogelijkheid gegeven om aan het immuunsysteem van de gastheer te ontsnappen (*immune evasion*). Het gevolg hiervan is een levenslange infectie. [1]

HERPES LABIALIS

HSV-1 en HSV-2 kunnen beide herpes labialis ('koortslip' of cold sores) veroorzaken. HSV-2 veroorzaakt vooral genitale herpesinfecties. Orale HSV-2-infecties verlopen meestal asymptomatisch en mild en recidieven zijn zeldzamer dan bij HSV-1 infectie. HSV-1 is de belangrijkste veroorzaker van herpes labialis. Het is zeer besmettelijk en wordt overgebracht via druppels/speeksel, gebruik van keukengerei en bijvoorbeeld het delen van handdoeken. Vooral bij aanwezigheid van huidafwijkingen is de kans op transmissie hoog, maar er kan zeker ook sprake zijn van periodieke viral shedding indien er geen sprake is van symptomen. Meestal vindt besmetting al op jonge leeftijd plaats. In het merendeel van de gevallen verloopt deze 'primo-infectie' asymptomatisch. Een primo-infectie kan ook forse klachten geven, met een prodromale periode met koorts, algehele malaise, zwelling van gingiva en palatum, dysfagie en lymfadenopathie. Vervolgens verschijnen blaasjes (vesikels) in de mondholte, veelal vooral op het slijmvlies van het palatum durum (afb. 1). De typische 'herpetiforme' gegroepeerde en confluerende rangschikking van intacte en open blaasjes kan ontbreken. Na enkele dagen verdwijnt het blaardak en resteren erosies die vervolgens bedekt worden met een korst en dan genezen. Bij gezonde patiënten duurt het hele ziekteproces maximaal 14 dagen.



Afb. 1. Zwelling van het palatum durum met gedissemineerd vele vesikels en enkele erosies. Beeld: Foto-archief Amsterdam UMC



Afb. 2. Op de overgang van huid naar lippenrood op de bovenlip meerdere herpetiform gerangschikte vesikels.

Beeld: Foto-archief Amsterdam UMC

HSV-1 migreert via de sensibele zenuwen naar het ganglion trigeminale en blijft daar levenslang latent aanwezig. Bij ongeveer 40% van de besmette mensen kan reactivatie plaatsvinden. Triggers hiervoor zijn onder andere zonlicht, stress, (koortsende) ziekten, operaties, menstruatie, immuunsuppressie en (oraal) trauma. Reactivatie kan leiden tot asymptomatische verspreiding zonder huidafwijkingen of tot symptomen.

Dermatoloog, Amsterdam Universitair Medisch Centrum (locatie AMC)

Symptomen bestaan uit een prodromale fase met jeuk, prikkelend en/of brandend gevoel. Dit is het gevolg van virusrePLICatie in de sensibele zenuwen. Het virus verplaatst zich in dit stadium via de zenuw richting de huid. Dit duurt ongeveer 48 uur. Bij 25% van de aanvallen stopt het virus in dit stadium en veroorzaakt geen huidafwijkingen. Bij 75% migreert het virus naar het epitheel, waar de individuele keratinocyten worden geïnfecteerd en ten gronde gaan. Dit leidt tot vesikels en veroorzaakt uiteindelijk erosies en crustae. Recidieven treden meestal op aan de overgang van het lippenrood naar de huid (afb. 2). In zeldzame gevallen kunnen recidieven intraoraal optreden. Meestal bevinden de afwijkingen zich op verhoornende mondslijmvliezen als het palatum durum en de gingiva. Dit in tegenstelling tot aften, die vooral op niet-verhoornende mondslijmvliezen voorkomen zoals de wang, de tong en het palatum molle. Ook kunnen door auto-inoculatie andere lichaamsdelen geïnfecteerd worden, zoals vingers (herpes panaritium). Een recidieaanval duurt meestal 1 tot 2 weken en veelal zijn er geen systemische symptomen. Het aantal recidieven, de ernst van de recidieven en de hoeveelheid virus die verspreid kan worden is afhankelijk van onder andere leeftijd (na het vijfendertigste levensjaar neemt het aantal recidieven af), genetische factoren, het type virus (HSV-2 veroorzaakt duidelijk minder orale recidieven), de initiële virusdosis en de immunestatus. Bij uitgebreide klachten die ook langer duren moet een immuunstoornis worden uitgesloten (afb. 3). [2]



Afb. 3. Grotendeels op de kinhuid en deels op het lippenrood van de onderlip een forse crusteuzen plaque. Deze bestond al enkele weken
Bron: Foto-archief Amsterdam UMC

DIAGNOSTIEK

De diagnose herpes labialis wordt klinisch vastgesteld en is gebaseerd op anamnese, locatie en het karakteristieke klinisch aspect. In klassieke gevallen, zoals herpetiform gerangschikte vesikels, erosies of crustae op het lippenrood, is aanvullend onderzoek niet noodzakelijk. Bij twijfel over de diagnose is aanvullend onderzoek gewenst. Bijvoorbeeld bij uitgebreide intraorale afwijkingen waarbij er ook andere mogelijke diagnoses zijn, zoals erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom of pemfigus (zie elders in dit tijdschrift het artikel van Meijer en Vissink). [3] Aanvullend onderzoek is eveneens

noodzakelijk bij verdenking op eczema herpeticum, herpes panaritium of zeer uitgebreide afwijkingen met een langdurig beloop. Mogelijke aanvullende onderzoeken zijn:

- Tzanck-test (direct Giemsa-preparaat waarin multinucleaire reuscellen kunnen worden gevonden);
- polymerasekettingreactie (PCR; snel, sensitief);
- kweek (kan ook zinvol zijn bij persisterende infectie voor resistentiebepaling);
- directe fluorescentie (met fluorescerende kleurstoffen gelabelde antistoffen; snel, redelijk sensitief, maar is langzaam aan verdrongen door PCR);
- histopathologie (afb. 4).

Van deze onderzoeken is PCR het meest praktisch omdat het zeer sensitief is en de uitslag snel bekend is.

BEHANDELING

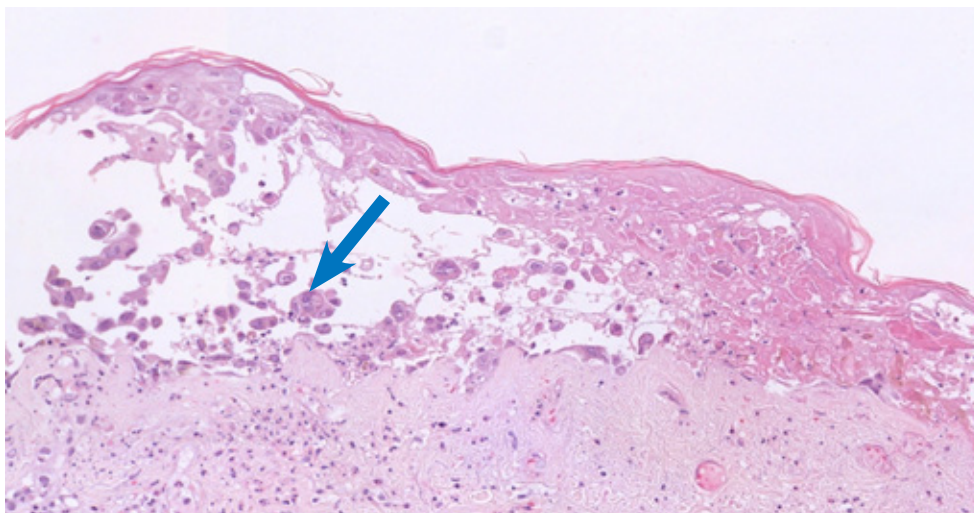
Herpes is bij mensen met een normale immuniteit een zelf-limiterende aandoening die meestal zonder complicaties geneest. De huidige beschikbare behandelingen kunnen herpes niet genezen, wel kunnen frequentie, duur en ernst van de aanvallen worden verminderd. Hoewel behandeling meestal niet noodzakelijk is, bestaat bij veel patiënten de wens iets te doen om de klachten te verminderen. Zeker als er met enige regelmaat recidieven zijn of als de afwijkingen pijnlijk en/of cosmetisch storend zijn. Behandeling kan zowel lokaal als systemisch. Bij behandeling geldt dat hoe eerder deze wordt gestart, hoe beter het effect is. De reden hiervan is dat er in de eerste 2 dagen zeer actieve virusrePLICatie plaatsvindt. [2] Geadviseerd wordt om bij de allereerste verschijnselen (prodromale fase) te starten.

Algemene maatregelen

Om te voorkomen dat herpes verder verspreidt (lokaal, naar andere lichaamsdelen zoals de vingers, genitaal of naar de conjunctivae/ogen; of naar anderen) wordt geadviseerd om de afwijking zo min mogelijk aan te raken. Dus niet wrijven of krabben. Na aanraking (bijvoorbeeld aanbrengen van crème) wordt geadviseerd om de handen te wassen. Tevens is het advies eigen handdoeken en eetgerei te gebruiken. Zeker in het besmettelijke stadium (blaasjes en erosies) wordt geadviseerd om oraal contact te vermijden. Contact met neonaten en immuungecompromitteerden dient vermeden te worden. [2,4] Als er een duidelijke relatie bestaat met zonexpositie kan worden geadviseerd goede zonprotectie toe te passen, met SPF in stickvorm. [5]

Medicamenteus: lokaal

Afhankelijk van het stadium van de afwijkingen zijn verschillende lokale behandelingen mogelijk. In de prodromale fase (dat wil zeggen de fase zonder huidafwijkingen, maar met jeuk, brandend, prikkelend gevoel of beginnende zwelling) kan overwogen worden te starten met antivirale crème. Voorbeelden hiervan zijn docosanol 10% crème, penciclovir 1% crème en aciclovir 5% crème. In Nederland is momenteel alleen aciclovir 5% crème (Zovirax) zonder recept verkrijgbaar. Antivirale crèmes zijn matig effectief. In een meta-analyse waarbij diverse antivirale crèmes werden vergeleken met een indifferent middel, werd gecon-



Afb. 4. Intra- tot subepidermale vesikel met meerkernige reuscellen (blauwe pijl) (met dank aan Kevin Kwee en afdeling pathologie MUMC).

Beeld: huidziekten.nl

cludeerd dat de genezingsduur van blaasjes met minder dan 1 dag werd verkort. Er was geen effect op pijnklachten.[6] Zodra er blaasjes, erosies en crustae ontstaan heeft antivirale crème waarschijnlijk sowieso geen nut meer.

In stadia waar er sprake is van blaasjes kan uitdrogende therapie worden gegeven met zinksulfaat (kleurloos) of zinkoxide (wit). De voorkeur heeft zinksulfaatgel of zinksulfaatvaseline-crème in verband met het kleurloze aspect. In het crusteuze stadium kan indifferente therapie geadviseerd worden, in crème- of gelvorm.

Bij heftige pijn kan lidocaïne topisch worden geadviseerd (bijvoorbeeld lidocaïne vaselinecrème of lidocaïne in zinkoxidesmeersel). Dit heeft een beperkt effect op de pijnklachten maar geen effect op de snelheid van genezing. [4,7]

Een algemeen advies is crèmes met een handschoen of wattenstaaf aan te brengen, om infectie van de vinger en verspreiding naar andere lichaamsdelen te voorkomen. [2]

Hydrocolloidpleisters (zoals Compeed *invisible patch*) worden ook als optie genoemd. Deze moeten ook toegepast worden vanaf het prodromale stadium en hun effectiviteit is ongeveer net zo gering als aciclovir 5% crème. [8]

Er zijn meerdere kleine onderzoeken met andere topische producten, zoals imiquimod en kanukuhoning. Deze onderzoeken zijn veelal te klein of van lage kwaliteit, waardoor er geen betrouwbare uitspraken kunnen worden gedaan over de werkelijke effectiviteit.

Medicamenteus: systemisch

Er zijn omstandigheden waarbij systemische behandeling gewenst is. Deze zijn onder andere bij:

- immuungecompromiteerden;
- eczema herpeticum (snelle verspreiding van de herpesinfectie bij mensen met atopisch eczeem);
- recidieven met ernstige klachten (uitgebreid, veel pijn, langdurig beloop);
- complicaties tijdens eerdere episodes (bijvoorbeeld erythema multiforme).

Systemische behandeling dient zo snel mogelijk na begin van de klachten gestart te worden. Gemiddeld wordt de duur van een aanval met 1 dag verkort ten opzichte van een placebo.⁶

Valaciclovir (Zelitrex) heeft gezien een gunstig bijwerkingsprofiel en het doseringsinterval de voorkeur:

- Dosering bij immunocompetenten: 500 mg 2 dd gedurende 3-5 dagen bij recidieven, bij primo-infectie zo nodig 10 dagen.
- Bij immuungecompromiteerden: 1.000 mg 2 dd eveneens gedurende 3-5 dagen, bij primo-infectie zo nodig 10 dagen (Farmacotherapeutisch kompas, 2022). [9]

Een andere mogelijkheid is een eendaagse behandeling met 2000 mg 2-malig, met 12 uur interval. [4]

Andere systemische antivirale middelen zijn aciclovir 200 mg 5 dd gedurende 5 dagen, eventueel famciclovir 250 mg 2-3 dd gedurende 5 dagen. Bij resistente HSV-infecties zijn foscarnet intraveneus of cidofovir intraveneus opties. Ten slotte worden analgetica zoals paracetamol of een NSAID op geleide van de pijnklachten geadviseerd.

Overige behandelopties

Fotodynamische therapie in het blaasjesstadium en fotobiomodulatie in het crusteuze stadium worden in meerdere casusbeschrijvingen als effectieve therapie beschreven, met duidelijke vermindering van symptomen, versnelde genezing en verminderde frequenties van recidieven. Deze casussen zijn niet met elkaar te vergelijken aangezien er grote verschillen zijn in methoden en behandelstrategieën. [10] Tot er betere onderzoeken zijn worden deze behandelingen ontraden (mening auteur).

Low level lasertherapie wordt als mogelijke behandeling voor recidiverende herpes labialis beschreven. Het zou (in vitro) pijnstillende, anti-inflammatoire, viruspartikel verminderende en biostimulerende effecten hebben en stimuleert fibroblastenproliferatie, weefselregeneratie, immuunrespons en neovascularisatie. De gepubliceerde onderzoeken zijn klein, verschillen methodologisch van elkaar en gebruiken verschillende lasers met verschillende golflengtes, verschillende pulsduur en energie-intensiteit. Ondanks de door Al-Maweri et al [11] beschreven goede effecten en veiligheid, wordt deze behandeling ontraden tot er betere onderzoeken zijn (mening auteur).

Profylaxe

Bij frequente recidieven dienen uitlokkende factoren zoals zonlicht, stress, vermoeidheid, hitte, koude en trauma zoveel mogelijk vermeden te worden. Als er desondanks nog veel recidieven (> 10 per jaar volgens de fabrikant, “meerdere malen per maand” volgens de NHG-standaard) ontstaan en deze ook daadwerkelijk hinderlijke klachten geven, kan worden overwogen medicamenteuze profylaxe voor te schrijven bestaande uit valaciclovir 500 mg 1 dd (immunocompetenten) of 2 dd (immuungecompromiteerden), gedurende meerdere maanden, soms jaren. Periodiek stoppen is raadzaam zodat geëvalueerd kan worden of het aantal aanvallen is verminderd.

LEERPUNTEN

- Herpes labialis is een klinische diagnose. Aanvullend onderzoek is alleen nodig bij atypische klachten, bij twijfel over de diagnose of ter uitsluiting van een co-infectie bij uitgebreide orale ulceraties op basis van andere ziekten.
- Behandeling met antivirale middelen is meestal niet nodig, als er toch wordt gestart met behandeling, dient dit zo snel mogelijk na begin van de klachten gestart te worden.
- Behandeling met antivirale middelen is niet curatief, de ziekteduur wordt wel iets verkort.

TREFWOORDEN

herpes labialis – koortslip – HSV diagnostiek – HSV behandeling

LITERATUUR

1. Petti S, Lodi G. The controversial natural history of oral herpes simplex virus type 1 infection. *Oral Dis* 2019; 25:1850–1865.
2. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex labialis. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 625-630.
3. Meijer JM, Vissink A. Mucosale afwijkingen bij blaarvormende auto-immuunziekten. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* 2023; 32: 32;4:19-23.
4. de Jong J, Verduijn MM. NHG Behandelrichtlijn koortslip (herpes labialis). Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap, november 2017.
5. Mazzarello V, Ferrari M, Piu G, Pomponi V, Solinas G. Do sunscreen prevent recurrent Herpes labialis in summer? *J Dermatolog Treat* 2019; 30: 179-182.
6. Chen F, Xu H, Liu J, et al. Efficacy and safety of nucleoside antiviral drugs for treatment of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol* 2017; 46: 561-568.
7. Worrall G. Herpes labialis. *BMJ Clin Evid* 2009; 1704: 1-27.
8. Karlsmark T, Goodman JJ, Drouault Y, et al. Randomized clinical study comparing compeed cold sore patch to acyclovir cream 5% in the treatment of herpes simplex labialis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1184-1192.
9. Farmacotherapeutisch Kompas. Valaciclovir. www.farmacotherapeutischkompas.nl (geraadpleegd oktober 2022).
10. Khalil M, Hamadah O. Association of photodynamic therapy and photobiomodulation as a promising treatment of herpes labialis: a systematic review. *Photobiomodul Photomed Laser Surg* 2022 May; 40 (5): 299-307.
11. Al-Maweri SA, Kalakonda B, Al-Aizari NA, et al. Efficacy of low-level laser therapy in management of recurrent herpes labialis: a systematic review. *Lasers Med Sci* 2018 Sep; 33 (7): 1423-1430.

CORRESPONDENTIEADRES

Markus V. Starink

E-mail: m.v.starink@amsterdamumc.nl



Het basaalcelnaevussyndroom: raakvlak tussen tandheelkunde en dermatologie

B. Cosgun¹, B.J.A. Verkouteren¹, P.A.W.H. Kessler², K. Mosterd³

Het Maastricht Universitair Medisch Centrum+ is een expertisecentrum voor patiënten met het zeldzame basaalcelnaevussyndroom (BCNS), ook wel het Gorlin(-Goltz)-syndroom genoemd. De meest voorkomende symptomen zijn keratocysten en basaalcelcarcinomen, maar patiënten met basaalcelnaevussyndroom kunnen een breed scala aan afwijkingen hebben. In februari 2022 publiceerden wij een multidisciplinaire richtlijn (Verkouteren et al, 2022) met concrete leeftijdgebonden adviezen omtrent de zorg voor BCNS-patiënten en patiënten met verdenking op of met een ouder met een BCNS.

ACHTERGRONDEN BASAALCELNAEVUSSYNDROOM

Genetische achtergrond

Basaalcelnaevussyndroom (BCNS) is een zeldzame, autosomaal dominante aandoening met een prevalentie van 1:31.000-1:256.000. [1,2] De diagnose wordt gesteld op basis van: 1 major criterium en een bevestigde genetische mutatie, 2 major criteria, of 1 major en 2 minor criteria (tab. 1). [3] Patiënten met het basaalcelnaevussyndroom kunnen een breed scala aan afwijkingen hebben (afb. 1). De meest voorkomende, onderliggende mutatie in basaalcelnaevussyndroom is een heterozygote kiembaanmutatie in het patched-1

(PTCH1) gen. Dit gen codeert voor het transmembraan gelegen glycoproteïne PTCH1, een tumorsuppressor van de *hedgehog*-signaalroute, betrokken bij de embryogenese, celproliferatie en celdifferentiatie. In de geïnactiveerde staat heeft PTCH1 een remmend effect op de (oncogene) functie van het *smoothened*-gen, waardoor de signaalroute wordt geremd. Later in de *hedgehog*-route speelt de *suppressor of fused* ook een inhiberende rol door directe binding met gloomgeassocieerde transcriptiefactoren waardoor activatie van deze transcriptiefactoren uitblijft. Door mutaties in PTCH1 verliest dit zijn inhiberende effect op *smoothened*, waardoor suppres-

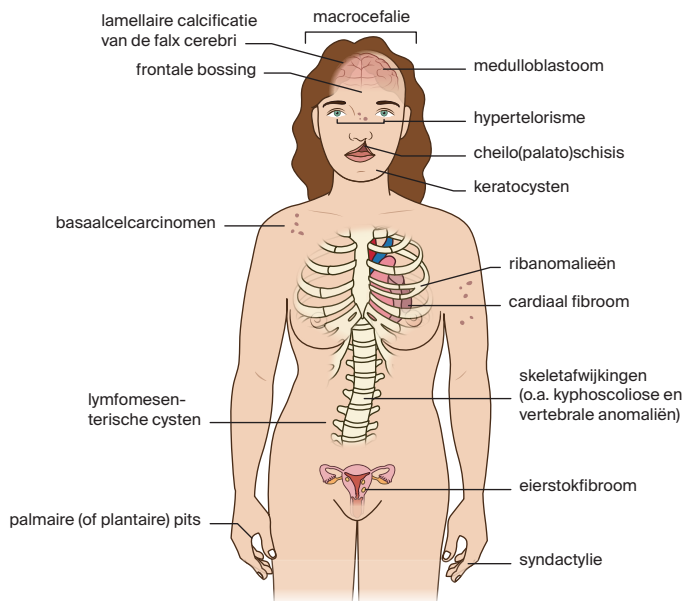
Tabel 1. Diagnostische criteria voor het vaststellen van het basaalcelnaevussyndroom.

Major criteria	Minor criteria
Basaalcelcarcinomen (leeftijd < 20 jaar) of multipele basaalcelcarcinomen	Ribanomalieën
Keratocysten (leeftijd < 20 jaar)	Specifieke skeletafwijkingen/radiologische afwijkingen (vertebrale anomalieën, kyphoscoliose, korte metacarpalen IV, postaxiale polydactylie)
Palmaire of plantaire pits	Macrocefalie
Lamellaire calcificatie van de falx cerebri	Cheilo(palato)schisis
Medulloblastoom, desmoplastische variant	Eierstokfibromen of cardiale fibromen
Eerstegraads familielid met basaalcelnaevussyndroom	Lymfomesenterische cysten
	Oculaire abnormaliteiten (strabismus, hypertelorisme, congenitaal cataract, glaucoom, coloboom)
De diagnose BCNS wordt gesteld op basis van: 1 major criterium en een bevestigde genetische mutatie of 2 major criteria of 1 major en 2 minor criteria	

¹ Dermatoloog in opleiding, Maastricht UMC+ en GROW school for Oncology and Reproduction Maastricht University

² Mka-chirurg, Maastricht UMC+

³ Dermatoloog, Maastricht UMC+ en GROW school for Oncology and Reproduction Maastricht University



Afb.1. Klinische symptomen van het basaalcelnaevussyndroom.

Illustrator: Michiel Claassen

sor of fused wordt ontkoppeld van de gloomgeassocieerde transcriptiefactoren, die vervolgens de celkern in migreren waardoor de hedgehog-signaalroute wordt geactiveerd. [4,5] In 50-70% van de patiënten met het basaalcelnaevussyndroom is een kiembaanmutatie in het PTCH1-gen verantwoordelijk voor de aandoening en in $\pm 4\%$ een mutatie in het suppressor of fused homolog. Indien er geen kiembaanmutatie kan worden aangetoond ondanks de aanwezigheid van symptomen, moet een postzygotische mozaïcisme (in PTCH1 of smoothed gen) worden uitgesloten, waarbij een mutatie slechts in een beperkt percentage van het bloed aanwezig kan zijn. Percentages onder de 5% zijn over het algemeen niet goed te detecteren met behulp van standaard Sanger-sequencing. Door detectie van een identieke PTCH- of suppressor of fused-mutatie in verschillende basaalcelcarcinomen kan genetisch mozaïcisme worden aangetoond.⁴ De aanwezigheid van een laaggradige mutatie kan ook worden bewezen met restriction fragment length polymorphism analysis and Droplet Digital polymerase chain reaction. [4,6]

Uitingen: keratocysten

Keratocysten zijn benigne en initieel asymptomatische cysten die in 44-92% van de patiënten met het basaalcelnaevussyndroom voorkomen. [7,8] Het eerste optreden wordt gezien vanaf de leeftijd van 8 jaar, als het melkgebit begint te wisselen. [9] De typische, langzame progressie kan leiden tanddislocatie en zelfs tot resorptie van het kaakbot. Vroege detectie en passende behandeling zijn noodzakelijk voor het behoud van de complexe anatomische structuren van de tanddragende gedeeltes van de kaak, die zich meestal in de directe nabijheid van andere relevante functionele eenheden van de mondholte en het aangezicht bevinden.^{7,8} In de literatuur wordt beschreven dat de ontwikkeling van keratocysten afneemt vanaf de leeftijd van 30 jaar, maar grote cohortonderzoeken hiernaar ontbreken. [9]

De behandeling van keratocysten kan op verscheidene manieren. Onder andere enucleatie, eventueel gecombineerd met perifere osteotomie of Carnoy's oplossing, cryochirurgie, marsupialisatie en decompressie worden beschreven, maar combinaties van bovenstaande technieken zijn mogelijk. Een gouden standaard voor behandeling ontbreekt en de locatie in de kaak, grootte, uitbreiding en relatie met de tandwortels van de keratocyste en expertise van de chirurg spelen vaak een belangrijke rol bij de keuze van behandeling. [10] Het recidiefpercentage na behandeling van een keratocyste ligt tussen de 15,4 en 50,0%, waarbij het bij patiënten met het basaalcelnaevussyndroom gemiddeld 32 maanden duurt voordat een recidief wordt vastgesteld. [4]

Bij patiënten met basaalcelnaevussyndroom die een PTCH1-mutatie hebben, wordt vanaf 8-jarige leeftijd een 2-jaarlijkse screening op keratocysten, met behulp van een panoramische röntgenopname of een MRI-scan, aanbevolen. Na het optreden van een eerste keratocyste wordt er een jaarlijkse screening geadviseerd. Vanaf 22-jarige leeftijd kan de follow-up eventueel gecontinueerd worden in de eerste lijn bij de tandarts. Aanvullende beeldvorming kan dan op indicatie worden verricht bij pijnklachten of onverklaarbare dislocatie van de tanden. In patiënten met een suppressor of fused-mutatie zijn er voornamelijk geen keratocysten beschreven, waardoor screening in deze groep niet nodig is. [4]

Bij patiënten met het basaalcelnaevussyndroom moet worden gestreefd naar een zo laag mogelijke stralingsbelasting.



Afb. 2. Verschillende subtypen van het basaalcelcarcinoom. superficieel basaalcelcarcinoom (a), nodulair basaalcelcarcinoom (b) en sprieterig basaalcelcarcinoom (c).

BASAALCELNAEVUSSYNDROOM BIJ EEN 13-JARIGE

Een 13-jarige jongen werd op het multidisciplinaire spreekuur gezien door een klinisch geneticus en een dermatoloog vanwege recente excisie van 4 basaalcelcarcinomen. Bij totale huidinspectie werden er nog 24 klinisch verdachte basaalcelcarcinomen gezien. Daarnaast werden palmaire pits (minuscule putjes in handpalmen of voetzolen), frontal bossing, pectus carinatum (kippenborst), clinodactylie (kromme vingers), sloping shoulders (afhangende schouders) en een relatieve macrocefalie gezien. Er was een blanco familie-anamnese met betrekking tot het basaalcelnaevussyndroom. Op basis van de klinische kenmerken kon de klinische diagnose basaalcelnaevussyndroom worden gesteld. Genetisch onderzoek bevestigde deze diagnose door het aantonen van een kiembaanmutatie in het PTCH1-gen.

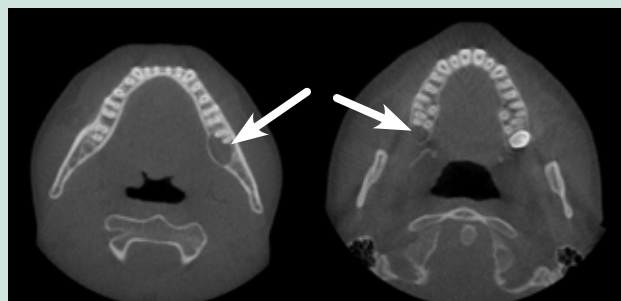
Behandeling van de basaalcelcarcinomen vond plaats onder lachgassedatie en bestond op indicatie uit conventionele excisie, in toto biopsie en curettage gevolgd door een 6-wekenlijkse behandeling met imiquimodcrème. Oogheekundige screening door een oogarts toonde geen afwijkingen aan. Na verwijzing naar een mondziekten, kaak- en aangezichtschirurg (mka-chirurg) werden op de panoramische röntgenopname enkele laesies gezien die verdacht waren voor beginnende kaakcysten. Vanwege de leeftijd van patiënt en het ontbreken van klachten werd gekozen voor follow-up. Twee jaar later toonde de panoramische röntgenopname een radiolucentie tussengebitselementen 36 en 37 dat, gezien de voorgeschiedenis van multipale basaalcelcarcinomen, sterk verdacht was voor een keratocyste (afb. 3). Er volgde verwijdering van de afwijking en histopathologisch onderzoek bevestigde de vermoedelijke diagnose keratocyste. Na 6 maanden was er sprake van goed herstel zonder aanwijzingen voor recidief of nieuwe laesies. Een half jaar daarna werd wederom op beeldvorming met conebeamcomputertomografie (CBCT) een radiolucente laesie gezien in de regio van gebitselementen 36-38 (afb. 4). Histologisch onderzoek na cystectomie toonde de aanwezigheid van een keratocyste aan. Sindsdien wordt de patiënt jaarlijks door een mka-chirurg gezien, waarbij tot op heden nog geen nieuwe cystes zijn gediagnosticeerd.

Onderwijl werden bij de patiënt tientallen basaalcelcarcinomen over het gehele lichaam behandeld. Gezien de jonge leeftijd van

de patiënt werden onder algehele anesthesie zo veel mogelijk dermatologische ingrepen gecombineerd met de mka-chirurgie. De inmiddels 18-jarige patiënt blijft de komende jaren onder jaarlijkse controle bij de mka-chirurg. Zodra er enige jaren op rij geen kaakcysten meer worden gediagnosticeerd, zal deze follow-up worden beëindigd en worden gecontinueerd door een tandarts. Die moet dan letten op wijzigingen in het occlusiepatroon of migratie van de dentitie, opvallende veranderingen op bitewing-röntgenopname (radioluenties, asymmetrie van de kaken) en zwelling zonder roodheid bij de processus alveolaris. Dit meestal met behoud van de sensibiteit van de pulpa/gebitselementen. Bij de dermatoloog zal deze patiënt levenslang onder controle moeten blijven.



Afb. 3. Op de panoramische röntgenopname is een radiolucente afwijking tussen de gebitselementen 36 en 37 te zien (pijl). Het ging om een keratocyste.



Afb. 4. Een jaar later toont een CBCT-scan radiolucante afwijkingen bij gebitselementen 36-37 (linker pijl) en bij gebitselement 18 (rechter pijl). Beide radiolucante afwijkingen bleken te berusten op een keratocyste.

Röntgenstraling leidt namelijk tot DNA-schade, waarbij het enige functionele PTH-gen kan worden beschadigd, resulterend in de ontwikkeling van meer basaalcelcarcinomen. De stralingsbelasting van een panoramische röntgenopname is zeer laag (0,010 mSv), maar de spatiële resolutie is niet toereikend voor pre-operatieve planning. Gezien de hoge stralingsbelasting van een CT-scan (2,1 mSv), heeft een cone-beamcomputertomografische scan (CBCT) (0,05 mSv) of een MRI-scan de voorkeur. [4]

Uitingen: basaalcelcarcinomen

De meest voorkomende cutane manifestaties van het basaalcelnaevussyndroom zijn multipale basaalcelcarcinomen (afb.

2) en palmo-plantaire pits. Patiënten kunnen gedurende hun leven wel 100 tot 1.000 basaalcelcarcinomen ontwikkelen, zowel op aan zon blootgestelde als niet aan zon blootgestelde delen van het lichaam. Meestal ontwikkelen de carcinomen zich vanaf de puberteit maar ze kunnen zich ook al presenteren in het eerste levensjaar. Adequate zonprotectie is dan ook cruciaal. Andere huidafwijkingen die kunnen voorkomen zijn faciale milia en epidermoïdcysten. [4]

Chirurgische excisie is de behandeling van keuze bij basaalcelcarcinomen. Indien ze voorkomen in het gelaat en een conventionele excisie tot functionele en cosmetische gevolgen kan leiden, heeft Mohs' micrografische chirurgie de voorkeur. Aangezien multipale chirurgische excisies tot uitgebreide

litttekenvorming kunnen leiden, kan er gekozen worden voor non-invasieve behandelmethoden zoals lokale applicatie van imiquimodcrème, eventueel in combinatie met curettage. Patiënten met gevorderde of multipole basaalcelcarcinomen kunnen in aanmerking komen voor behandeling met een *hedgehog*-signaalrouteremmer zoals vismodegib of sonidegib. Hoewel de behandelingen zeer effectief zijn, kunnen ze niet levenslang worden gecontinueerd vanwege de hoge belasting van de bijwerkingen. Haaruitval, het optreden van smaakverlies en spierkrampen zijn voorbeelden van bijwerkingen die een grote impact kunnen hebben op de kwaliteit van leven. Radiotherapie is een relatieve contra-indicatie bij deze patiëntengroep vanwege een verhoogd risico op ontstaan van nieuwe basaalcelcarcinomen in het bestraalde gebied. [4,11,12] Wanneer nog geen basaalcelcarcinoom is gediagnosticeerd dan wordt jaarlijkse controle door een dermatoloog geadviseerd. Na een eerste diagnose kan de controleperiode om de 3 tot 6 maanden zijn, afhankelijk van het aantal en de frequentie van nieuwe basaalcelcarcinomen. [4]

ORGANISATIE VAN DE ZORG

De behandeling en follow-up van patiënten met basaalcelnaevussyndroom is vaak een uitdaging vanwege de grote variëteit aan symptomen, vele artsbezoeken en meerdere betrokken specialismen (zie casus). Om deze patiënten optimale zorg aan te kunnen bieden, wordt een multidisciplinaire benadering met centralisatie van zorg bepleit, bij voorkeur in een expertisecentrum.

In het expertisecentrum in het Maastricht UMC+ worden kinderen en volwassenen met het basaalcelnaevussyndroom of verdenking hierop de eerste keer gezamenlijk gezien door een dermatoloog en een klinisch geneticus. Gedurende het leven verandert de nadruk op de zorg voor deze patiënten. Waar tijdens de kindertijd een kinderarts en een kinderneuroloog een belangrijke rol spelen, zullen vanaf 8-jarige leeftijd een dermatoloog en een mka-chirurg een steeds belangrijker rol gaan spelen vanwege de hoge prevalentie van basaalcelcarcinomen en keratocysten. Voor de patiënt is het hebben van een vast aanspreekpunt essentieel. Uiteindelijk zal dit meestal de dermatoloog zijn. Indien veel specialisten betrokken zijn, is het afstemmen van de zorg belangrijk. Het aanstellen van een casemanager wordt dan ook aanbevolen.

LITERATUUR

1. Evans DG, Howard E, Giblin C et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A* 2010; 152A:327–32.
2. Lo Muzio L, Nocini PF, Savoia A et al. Nevroid basal cell carcinoma syndrome. Clinical findings in 37 Italian affected individuals. *Clin Genet* 1999; 55:34–40.

LEERPUNTEN

- Wees alert op symptomen van het basaalcelnaevussyndroom bij patiënten die zich op jonge leeftijd presenteren met keratocysten en/of basaalcelcarcinomen.
- Beperk de stralingsbelasting bij patiënten met het basaalcelnaevussyndroom tot een minimum.
- Frequentie controles bij een mka-chirurg en een dermatoloog worden aanbevolen.

TREFWOORDEN

Basaalcelnaevussyndroom – keratocysten – basaalcelcarcinomen - PTCH1-mutatie - panoramische röntgenopname

3. Bree AF, Shah MR, Group BC. Consensus statement from the first international colloquium on basal cell nevus syndrome (BCNS). *Am J Med Genet A* 2011; 155A:2091–7.
4. Verkouteren BJA, Cosgun B, Reinders MGHC, et al. A guideline for the clinical management of basal cell naevus syndrome (Gorlin-Goltz syndrome). *Br J Dermatol*. 2022;186(2):215–226.
5. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer* 2008; 8:743–54.
6. Reinders MGHC, Boersma HJ, Leter EM, et al. Postzygotie mosaïcisme in basal cell naevus syndrome. *Br J Dermatol*. 2017;177(1):249–252.
7. Carlson ER, Oreadi D, McCoy JM. Nevroid basal cell carcinoma syndrome and the keratocystic odontogenic tumor. *J Oral Maxillofac Surg* 2015; 73 (12 Suppl.):S77–86.
8. MacDonald DS. A systematic review of the literature of nevroid basal cell carcinoma syndrome affecting East Asians and North Europeans. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015; 120:396–407.
9. Lo Muzio L. Nevroid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3:32.
10. Pogrel MA. The keratocystic odontogenic tumour (KCOT)—an odyssey. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(12):1565–1568.
11. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer* 2019; 118:10–34.
12. Work G, Invited R, Kim JYS et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:540–59.

CORRESPONDENTIEADRES

Betül Cosgun

E-mail: betul.cosgun@mumc.nl



Lichen planus

C.L.M. van Hees¹, E.H. van der Meij²

Lichen planus is een inflammatoire aandoening van de huid en/of mucosa. Lichen planus heeft verschillende klinische uitingsvormen op de huid, scalp (haarfollikel), nagels, mondholte, oesofagus, genitalia, neus, gehoorgang, traanbuis en conjunctiva. Onbekendheid met de verschillende uitingsvormen kan leiden tot een vertraagde diagnose en onzekerheid en leed bij patiënten.

De herziene richtlijn lichen planus uit 2021 vormt de basis van deze bijdrage. [1,2] Het ziektebeeld en de richtlijn zijn relevant voor een brede groep zorgverleners waaronder huisartsen, tandartsen, dermatologen, mka-chirurgen, gynaecologen, urologen, mdl-artsen, kinderartsen, pathologen, mondhygiënist, verpleegkundigen, apothekers, seksuologen NVVS, psychologen en bekkenfysiotherapeuten.

Bij de richtlijn is in samenwerking met de Federatie Medisch Specialisten een powerpointpresentatie ontwikkeld die de diverse groepen betrokken zorgverleners kunnen aanpassen en gebruiken om de richtlijn met collega's te bespreken. Zie intermezzo 1 voor toegang tot de richtlijn en de powerpointpresentatie.

EPIDEMIOLOGIE

De prevalentie van lichen planus varieert van 0,2% tot 13,75%. Het berekenen van een gemiddelde prevalentie is niet mogelijk, omdat de onderzoekspopulatie per onderzoek zeer verschillend is. Een recente meta-analyse van 46 onderzoeken komt tot een prevalentie van 0,89% in de algemene populatie. [3] De meeste geïncludeerde onderzoeken richtten zich op lichen planus van het mondslijmvlies (orale lichen planus). Van de patiënten met lichen planus heeft 11,2% tot 15% meer dan 1 subtype. In een retrospectief onderzoek naar patiënten met vulvaire lichen planus had meer dan 47% ook nog een ander subtype. [4] Omdat patiënten door verschillende specialisten worden gezien, wordt niet altijd verband gelegd tussen klachten op verschillende locaties, en wordt daar vaak ook niet standaard naar gevraagd.

Lichen planus bij kinderen is zeldzaam; het wordt vaak pas laat herkend. Het klinisch beeld van lichen planus bij kinderen komt overeen met dat van volwassenen.

ETIOLOGIE

Lichen planus is een T-lymfocyt gemedieerde auto-immuunziekte waarbij vooral cytotoxische CD8+ T-lymfocyten apoptose van de keratinocyten en een grensvlakdermatitis induceren. Naast immuundysregulatie, infecties en omgevingsfactoren spelen genetische factoren een rol in de pathogenese.

INTERMEZZO 1. RICHTLIJN LICHEN PLANUS

De herziene richtlijn Lichen planus is online beschikbaar via de website van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie: <https://nvdv.nl/patienten/richtlijnen-en-onderzoek/richtlijnen/richtlijn-lichen-planus> of scan de QR-code.



Onderaan bij de online richtlijn staat onder het kopje Files de powerpointpresentatie. Voor directe toegang scan de QR-code



Tevens zijn onder Files 2 beslisbomen voor de behandeling van enerzijds mucosale en anderzijds niet-mucosale lichen planus te vinden.



Lichenoïde geneesmiddelenreacties komen zowel op de huid als op de mucosa voor en lijken zowel klinisch als histopathologisch sterk op lichen planus. Ze kunnen uitgelokt worden door diverse geneesmiddelen waaronder ACE-remmers, thiaziden, bètablokkers en checkpoint-remmers. Daarnaast kunnen op orale lichen planus gelijken afwijkingen voorkomen die worden veroorzaakt door contact met tandheelkundig restauratiemateriaal (orale lichenoïde contactlaesies). Tandheelkundige restauratiematerialen die vermoedelijk een rol spelen bij het ontstaan van orale lichenoïde contactlaesies

¹ Dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam en voorzitter richtlijnwerkgroep Lichen planus

² Mka-chirurg, afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie van het Medisch Centrum Leeuwarden en afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie van het Amsterdam UMC, locatie VUmc/Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam

zijn amalgaam, composiet, kobalt en goud. Van deze materialen is in het bijzonder amalgaam uitgebreid onderzocht als uitlokkende factor in de etiopathogenese van orale lichenoid contactlaesies.

Bij graft-versus-hostziekte kunnen zowel op de huid als mucosaal afwijkingen ontstaan die zeer op lichen planus lijken.

Een hepatitis C-infectie wordt vaker gezien bij patiënten met orale lichen planus die afkomstig zijn uit het Middellandse Zeegebied, Japan of de Verenigde Staten. Screening op hepatitis C-infectie wordt daarom geadviseerd bij deze groep patiënten.

KLINISCH BEELD EN DIAGNOSTIEK

Lichen planus komt voor ter plaatse van de huid, de scalp (haarfollikel), de nagels en de mucosa. De mucosale vorm is beschreven bij het slijmvlies van de mond, slokdarm, genitalia, neus, gehoorgang, traanbuis en conjunctiva (afb. 1). Het is belangrijk bij alle patiënten met een verdenking op een vorm van lichen planus te vragen naar pijn en/of jeuk van de huid, mond, genitaliën of perianaal. Ook moet gevraagd worden naar voedselpassageklachten, pijn bij het slikken of heesheid, haarverlies, zowel op het hoofd als op het lichaam, afwijkingen aan de nagels, auto-immuunziekten en geneesmiddelengebruik. Wanneer klachten wijzen op een ander subtype is gepaste verwijzing geïndiceerd (zie kopje paragraaf 'Wie doet wat').

Cutane lichen planus

Cutane lichen planus kent verschillende verschijningsvormen. Het bestaat meestal uit jeukende, vlakke, polygonale papels, miliair tot lenticulair van grootte, met een kleur die varieert van rood tot licht violet-paars. Voorkeurslokalisaties zijn de buigzijde van de polsen en onderarmen, de nek, de onderrug, de genitaliën en de enkels (afb. 1). Witte streepjes (striae van Wickham) kunnen te zien zijn op het oppervlak. Deze vorm komt het vaakst voor en kent de beste prognose; de afwijkingen verdwijnen meestal binnen 2 jaar. Op de onderbenen, vooral pretibiaal, kunnen grote hypertrofische of verruceus aandoende plaques voorkomen. Hypertrofische lichen planus is hardnekkiger en is de enige vorm van cutane lichen planus die een klein risico op maligne onttaarding heeft.

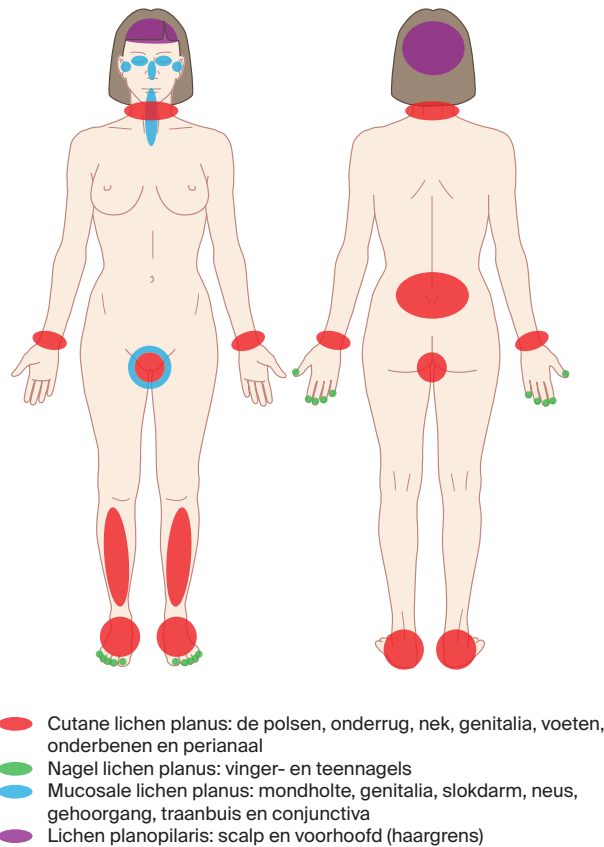
Een andere vorm van cutane lichen planus is lichen planus pigmentosus, die vooral bij mensen met een donkere huid voorkomt. Hierbij ontstaan gepigmenteerde maculae in het gezicht en in de oksels, op de romp en de extremiteiten (afb. 2). Deze plekken jeuken niet en worden vaak aangezien voor postinflammatoire hyperpigmentatie.

De diagnose cutane lichen planus wordt vaak op basis van het klinisch beeld gesteld en bij twijfel kan histopathologisch onderzoek van een huidbiopt behulpzaam zijn bij de diagnose lichen planus of een andere aandoening. Bij lichen planus pigmentosus wordt vrijwel altijd een huidbiopsie verricht om onderscheid te maken tussen verschillende oorzaken van hyperpigmentatie.

Genitale lichen planus

Genitale lichen planus kent 3 vormen:

1. Een erosieve mucosale genitale variant (vulva, vagina, penis en zelden perianaal), die pijnlijk is (afb. 3a). Hierbij ontstaan scherp begrensde, vaak vurig erythemateuze



Afb. 1. Lokalisaties van lichen planus.

Illustrator: Ellen Swanborn/Frans Hessels



Afb. 2. Confluerende livide platte papels op de pols bij een patiënt met een donkere en een lichte huid. Het erytheem is op de donkere huid moeilijker zichtbaar.



Afb. 3. Genitale lichen planus: vulvovaginale erosieve lichen planus met scherp begrensd glanzend erytheem (a) en cutane lichen planus op de penisschacht (b).

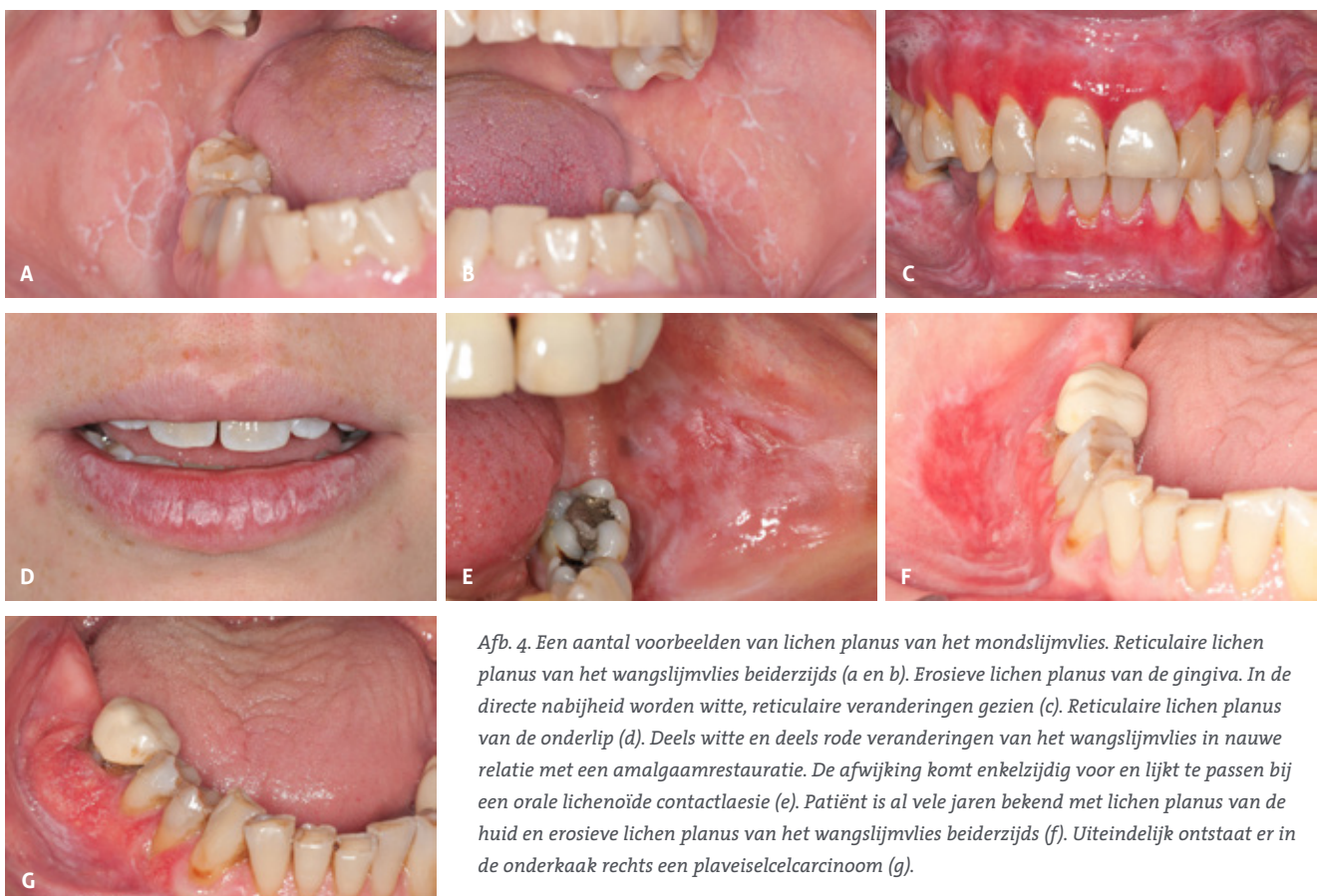
glanzende of erosieve gebieden vulvair, ter plekke van de introitus vaginae en bij ongeveer de helft van de vrouwen ook in de vagina. Het preputium van de clitoris kan verkleven en de labia minora verstriken en geheel opgaan in de labia majora. Er is een gering risico op het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom. Bij mannen kunnen glans en preputium van de penis zijn aangedaan en verkleven.

2. Een klassieke cutane variant met jeukende polygonale papels ter plekke van de anogenitale huid (pubisregio, penisschacht) (afb. 3b).
3. Een zeldzame hypertrofische variant. Als lichen planus

perianaal voorkomt betreft het vaak de hypertrofische variant.

Orale lichen planus

Orale lichen planus wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van per definitie bilateraal voorkomende, multipele, min of meer symmetrische veranderingen van het mondslijmvlies. Het bekendste is de reticulair vorm die wordt gekenmerkt door fijne, witte, licht verheven lijntjes ('striae van Wickham') (afb. 4a en b). Daarnaast kan orale lichen planus in een erosieve, ulceratieve vorm (afb. 4c), een plaquevorm en een zeld-



Afb. 4. Een aantal voorbeelden van lichen planus van het mondslijmvlies. Reticulaire lichen planus van het wangslimvlies beiderzijds (a en b). Erosieve lichen planus van de gingiva. In de directe nabijheid worden witte, reticulair veranderingen gezien (c). Reticulaire lichen planus van de onderlip (d). Deels witte en deels rode veranderingen van het wangslimvlies in nauwe relatie met een amalgaamrestauratie. De afwijking komt enkelzijdig voor en lijkt te passen bij een orale lichenoid contactlaesie (e). Patiënt is al vele jaren bekend met lichen planus van de huid en erosieve lichen planus van het wangslimvlies beiderzijds (f). Uiteindelijk ontstaat er in de onderkaak rechts een plaveiselcelcarcinoom (g).



Afb. 5. Lichen planopilaris: verlittekende kale plekken die confluëren (a). Bij trichoscopie worden lonely hairs gezien, met perifolliculaire keratose en erytheem (b).

zame bulleuze vorm voorkomen. De diverse vormen kunnen bij dezelfde patiënt gelijktijdig voorkomen en variëren in de tijd. De klinische aspecten van orale lichen planus met simultane genitale en/of cutane manifestaties verschillen niet van die van orale lichen planus zonder afwijkingen elders in het lichaam. Voorkeurslokalisaties van orale lichen planus zijn het wangslimvlies, de gingiva, het dorsum van de tong, de tongranden en het lippenrood van de onderlip (afb. 4d). Orale lichen planus wordt zelden tot nooit gezien op het palatum en in de mondbodem.

De reticulair vorm veroorzaakt meestal geen klachten. Klachten, bestaande uit pijn en een irriterend, branderig gevoel, komen vooral voor bij de erosieve/ulceratieve vorm. Het klachtenpatroon verloopt meestal met remissies en exacerbaties.

In veel gevallen kan de diagnose orale lichen planus op grond van het klinisch beeld worden gesteld en kan een biopsie achterwege blijven. Wanneer het klinisch beeld niet of minder karakteristiek is en er sprake lijkt van een orale lichenoid laesie moet bij afwezigheid van etiologische factoren zoals een topografische relatie met amalgaam (afb. 4e), geneesmiddelengebruik of graft-versus-hostziekte, erytroleukoplakie in de klinische differentiële diagnose worden overwogen. In een dergelijke situatie is het aan te bevelen wel een biopsie te verrichten. Niet zozeer om een onderscheid te maken tussen orale lichen planus en een orale lichenoid laesie maar veeleer om epitheeldysplasie of zelfs een invasief plaveiselcelcarcinoom uit te sluiten.

Al enkele decennia is er een wetenschappelijke discussie gaande over het potentieel maligne karakter van lichen planus van het mondslijmvlies. Enkele tientallen klinisch-pathologische follow-uponderzoeken, het merendeel van retrospectieve aard, beschrijven een jaarlijkse maligne transformatie van gemiddeld 0,4%. Het hanteren van wisselende inclusiecriteria in deze onderzoeken maakt vergelijking slechts tot op zekere hoogte mogelijk. In het merendeel van deze onderzoeken wordt geen onderscheid gemaakt tussen orale

lichen planus en orale lichenoid laesies. Daarnaast dient men zich te realiseren dat het hier veelal om geselecteerde patiëntenpopulaties gaat afkomstig uit verwijsklinieken. Maligne onttaarding is bij alle vormen van orale lichen planus beschreven, inclusief de reticulair vorm. De indruk bestaat dat onttaarding vaker voorkomt bij de minder klassiek uitgesproken vormen van orale lichen planus (afb. 4f en g). Hoewel de kans op maligne onttaarding beperkt is, is het toch verstandig de patiënt over dit aspect te informeren. Er bestaan geen onderzoekstechnieken en behandelingen die maligne onttaarding kunnen voorspellen dan wel voorkomen. Ook is er geen onderzoek verricht naar de effectiviteit van frequente controles. Toch lijkt het verstandig, conform de huidige tendens in de literatuur, patiënten zekerheidshalve jaarlijks te controleren. Bij regelmatige jaarlijkse tandheelkundige onderzoeken kunnen de controles verantwoord in de tandheelkundige praktijk plaatsvinden. Bij patiënt en verwijzer moet benadrukt worden dat bij een veranderd klinisch aspect, klachten en/of twijfel het mogelijk is laagdrempelig terug te verwijzen naar een mka-chirurg.



Afb. 6. Vergevorderde nagel lichen planus met longitudinale groeven, pterygium en atrofie.

Tabel 1. Systemische behandelopties per subtype lichen planus (gebaseerd op expert opinie) (Bron: richtlijn Lichen planus, 2021).

	Cutaan	Genitaal1	Oraal	Oesofagaal	Lichen planopilaris	Nagels
Acetretine	x ²	x			x	
Ciclosporine	x				x	
Corticosteroïden intramusculair						x
Corticosteroïden per os	x ²	x	x ²	x ¹		
Hydroxychloroquine	x	x	x		x	
Methotrexaat	x	x	x ²		x	
Mycofenolaatmofetil					x ²	

1. Overweeg voor systemische behandeling bij dit subtype verwijzing naar een centrum met expertise

2. Behandeling beschreven in een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek.

Oesofagale lichen planus

Slik- en/of passageklachten kunnen wijzen op oesofagale lichen planus. De diagnose wordt gesteld door een mdl-arts door middel van endoscopisch onderzoek en histologisch onderzoek van bipten. Oesofagale lichen planus heeft een gering risico op het ontstaan van plaveiselcelcarcinoom.

Lichen planopilaris

Lichen planopilaris is lichen planus van de haarfollikel. Bij dit subtype bevindt het ontstekingsinfiltraat zich rond de stamcellen van de haarfollikel waardoor uiteindelijk, als de haar uitvalt, ook de folliculaire opening in de huid verdwijnt en een verlittekende kale plek ontstaat. Klassieke lichen planopilaris kan verspreid op de scalp voorkomen, waarbij kleine kale plekkjes ontstaan of in de vorm van een of meer grote plekken die centrifugaal uitbreiden (afb. 5a). De randen tonen dan vaak actieve ontsteking. Frontale fibroserende alopecia wordt gekenmerkt door symmetrisch haarverlies aan de haargrens, vrijwel altijd van het voorhoofd, waarbij het ook door kan lopen boven de oren en aan de occipitale haargrens. Klinische kenmerken van actieve ontsteking zijn goed te zien met behulp van trichoscopie: perifolliculair erytheem, (peri)folliculaire keratose en soms folliculaire plugs (afb. 5b). Bij twijfel volgt histopathologisch onderzoek waarbij 2 bipten worden genomen, voor horizontale respectievelijk verticale oriëntatie.

Nagel lichen planus

Nagel lichen planus kenmerkt zich voornamelijk door dystrofische veranderingen aan een of meerdere en soms alle nagels. Patiënten klagen over pijnlijke vingers en/of tenen, dunne nagels die aan het vrije uiteinde splijten (onychorhexis) (afb. 6). Bij diagnostische onzekerheid kan een longitudinaal excisiebiopt van de nagel worden genomen.

BEHANDELING

Sterke tot zeer sterke lokaal toe te passen corticosteroïden, zoals clobetasol propionaat, en calcineurineremmers, zoals tacrolimus, vormen de hoeksteen van de behandeling van lichen planus. Afhankelijk van de locatie wordt als basis gekozen bij:

- cutane lichen planus: corticosteroïdcrème of -zalf, tacrolimuszalf;
- genitale lichen planus: corticosteroïdzalf, tacrolimuszalf, vaginaal: voornoemde zalf per applicator of op een mini-

tampon, of hydrocortisonzetpil;

- orale lichen planus: corticosteroïd in mondzalf (eventueel met een individueel vervaardigde lepel bij betrokkenheid van de gingiva), als mondspoeling of als aerosol/ spray, tacrolimus mondzalf, ciclosporine mondzalf. Aloë vera-gel is een mogelijk alternatief als andere lokale behandelingen falen;
- oesofagale lichen planus (geen goede onderzoeken, expert opinie): budenoside orodispergeerbare zuigtablet, fluticason aerosol;
- lichen planopilaris: corticosteroïdlotion of -crème,
- nagel lichen planus: corticosteroïdzalf onder occlusie.

Intralaesionale corticosteroïden kunnen worden toegepast bij de meeste subtypes van lichen planus. Lichttherapie, zowel smalspectrum UVB als (P)UVA, kan bij zeer uitgebreide of niet op lokale therapie reagerende cutane lichen planus een optie zijn. Ten slotte kan systemische therapie worden toegepast. Dit is altijd off-label en wordt alleen toegepast als lokale en geschikte intralaesionale behandelingen of lichttherapie falen. Systemische corticosteroïden als stootkuur gelden als crisisinterventie bij alle vormen van lichen planus (tab. 1). Naar aanleiding van casusbeschrijvingen en casusseries lopen er momenteel meerdere onderzoeken naar behandeling met Janus kinaseremmers en biologicals (anti-IL-12/23, anti-IL-17). Dit geeft in de toekomst hoop voor patiënten met ernstige lichen planus. Deze middelen zijn echter nog niet geregistreerd voor behandeling van lichen planus. [5] Naast de medische behandeling zijn begeleiding, praktische tips en pijnstilling van belang. De online richtlijn toont 2 beslismomen voor de behandeling van lichen planus (zie intermezzo 1).

Tabel 2. Welke behandelaars voor welke vorm van lichen planus?

Vorm van lichen planus	Behandelaar
Cutane lichen planus	huisarts, dermatoloog
Genitale lichen planus	dermatoloog, gynaecoloog
Orale lichen planus	tandarts, mka-chirurg, dermatoloog
Oesofagale lichen planus	mdl-arts
Lichen planopilaris	dermatoloog
Nagel lichen planus	dermatoloog
Verwijs iedere patiënt met lichen planus die klachten of afwijkingen op andere locaties heeft naar de dermatoloog	

WIE DOET WAT?

Diagnostiek, behandeling en follow-up van de verschillende vormen van lichen planus kan door verschillende zorgverleners plaatsvinden (tab. 2). Zo zal orale lichen planus in de meeste gevallen door een mka-chirurg gediagnosticeerd en behandeld worden en controles kunnen plaatsvinden door de eigen tandarts. Als een patiënt al bij een dermatoloog bekend is met een andere vorm van lichen planus dan zal die de orale lichen planus vaak ook behandelen. Bij genitale lichen planus bij vrouwen zal een dermatoloog en bij vaginale lichen planus een gynaecoloog betrokken zijn, vaak op een vulvapoli. Idealiter wordt *in toto* inspectie verricht bij alle patiënten met een vorm van lichen planus (intermezzo 2).

INTERMEZZO 2. ANAMNESE DOOR ELKE ZORGVERLENER

Elke zorgverlener die op het eigen specialisme een patiënt met een subtype van lichen planus heeft, dient bij controle, ongeacht subtype, te vragen naar:

1. Jeuk van de huid
2. Pijn, jeuk of afwijkingen aan de genitaliën of perianaal
3. Pijn of wondjes in de mond
4. Voedselpassageklachten, pijn bij het slikken of heesheid
5. Haarverlies, zowel op het hoofd als op het lichaam
6. Afwijkingen aan de nagels
7. Auto-immuunziekten
8. Geneesmiddelengebruik

Bij verdenking op meerdere subtypes dient verwezen te worden naar de dermatoloog voor *in toto* inspectie.

WAT BETEKENT LICHEN PLANUS VOOR DE PATIËNT?

Cutane lichen planus is de enige vorm van lichen planus die meestal spontaan verdwijnt binnen 2 jaar. Recidieven, ook na vele jaren, komen wel voor. Alle andere subtypes hebben een chronisch beloop. Alle subtypes van lichen planus beïnvloeden de kwaliteit van leven. Voor de erosieve genitale subtypes is dat vanwege pijn, anatomische veranderingen, onzekerheid, dyspareunie en onmogelijkheid tot (penetratie)seks. Bij erosieve orale lichen planus vanwege pijn bij eten en drinken en problemen met zoenen en intimiteit. Bij oesofagale lichen planus neemt de kwaliteit van leven af door slik- en passageklachten en (angst voor) stenoserend. Patiënten met lichen planopilaris en frontale, fibroserende alopecia hebben jeuk,

haarpijn en vooral (blijvende) kaalheid hetgeen een grote invloed heeft op de kwaliteit van leven. Bij patiënten met nagel lichen planus spelen pijn, problemen met bijvoorbeeld typen en cosmetische bezwaren een rol.

In het algemeen hebben patiënten met lichen planus behoefte aan informatie, steun en begeleiding en kunnen ze baat hebben bij lotgenotencontact. Geadviseerd wordt hen te verwijzen naar de patiëntenvereniging lichen planus (Patiëntenvereniging lichen planus, www.lichenplanus.nl) en op indicatie naar een psycholoog of een seksuoloog NVVS.

CONCLUSIE

Lichen planus kent veel verschillende klinische uitingen. Zorgverleners dienen daar oog voor te hebben. Een tandarts kan vragen naar klachten op andere locaties en kan gemakkelijk, terwijl de patiënt in de behandelstoel ligt, het gelaat, het behaarde hoofd, de handen en de nagels inspecteren. Ook voor mdl-artsen, mka-chirurgen en gynaecologen is dit haalbaar. Bij klachten of afwijkingen op deze locaties of klachten van de overige huid of genitaliën is het beleid te verwijzen naar een dermatoloog voor volledig onderzoek van huid en slijmvliezen. Bij slik- of passageklachten wordt verwezen naar een mdl-arts.

LITERATUUR

1. <https://nvdv.nl/patienten/richtlijnen-en-onderzoek/richtlijnen/richtlijn-lichen-planus>
2. Wanders SL, van Hees CLM. Richtlijn lichen planus (samenvatting) *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* 2022; 32:37-41. <https://nvdv.nl/patienten/dermatologie/tijdschriften-en-boeken/ntvdv>
3. Li C, Tang X, Zheng X, Ge S, Wen H, Lin X, et al. Global prevalence and incidence estimates of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2020; 156: 172-81. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3797>
4. Fahy CMR, Torgerson RT, Davis MDP. Lichen planus affecting the female genitalia: a retrospective review of patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77: 1053-9.
5. Boch K, Langan EA, Kridin K, Zillikens D, Ludwig RJ, Bieber K. Lichen Planus. *Front Med (Lausanne)* 2021 Nov 1;8:737813. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.737813>

CORRESPONDENTIEADRES

Colette L.M. van Hees

E-mail: c.vanhees@erasmusmc.nl



NVDV-standpunt

Gebruik van Treclinac® bij huidmaligniteiten in de voorgeschiedenis

Richtlijnwerkgroep Acne, domeingroep Inflammatoire dermatosen

Het navolgende standpunt is opgesteld door een werkgroep bestaande uit vertegenwoordigers van de richtlijncommissie Acne en de domeingroep Inflammatoire dermatosen van de NVDV. Het standpunt bevat aanbevelingen voor het gebruik van Treclinac® bij patiënten met huidmaligniteiten in de voorgeschiedenis.

ACHTERGRONDEN

Treclinac® (0,025% tretinoïne/1% clindamycine gel) is geïndiceerd voor het topisch behandelen van acne vulgaris bij patiënten van 12 jaar of ouder. De SmPC tekst en patiëntenbijsluiter van Treclinac® vermelden dat het gebruik van Treclinac® is gecontra-indiceerd bij patiënten die zelf huidkanker hadden, of bij wie deze aandoening in de familie voorkomt. In een brief gericht aan de voorschrijver zegt vergunninghouder Mylan hierover (vertaald in het Nederlands):

“Patiënten met een persoonlijke of familiegeschiedenis van huidkanker hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van opeenvolgende of nieuwe huidmaligniteiten. [1,2] Tretinoïne, de retinoïde component van Treclinac®, stimuleert mitotische activiteit en verhoogt de omzet van folliculaire epitheelcellen. Deze toename van mitotische activiteit kan theoretisch het risico op kwaadaardige transformatie van deze cellen verhogen, vooral als een patiënt een persoonlijke of familiale geschiedenis van huidkanker heeft. Preklinische studies hebben echter geen enkel mutageen potentieel van tretinoïne aan het licht gebracht. Bovendien was tretinoïne 0,1% (een hogere sterkte dan in Treclinac®) niet carcinogeen in een 2-jarig huidonderzoek bij muizen.

Het momenteel beschikbare klinische bewijs ondersteunt deze contra-indicatie niet. Treclinac® is een topicale acne-behandeling die volgens voorschrift maximaal 12 weken wordt gebruikt. Langdurige veiligheidsgegevens van gebruik gedurende maximaal één jaar toonden geen aanwijzingen voor ernstige bijwerkingen. [3] De systemische absorptie van tretinoïne na lokale toediening is laag (1-2%). [4] Tretinoïne wordt al meer dan 40 jaar gebruikt voor de lokale behandeling van acne, tot op heden zonder enig bewijs voor een verhoogd risico op huidkanker.”

De door Mylan aangevoerde contra-indicatie van huidkanker bij het gebruik van Treclinac® is dus gesteld op zuiver theore-

tische gronden, zonder ondersteuning door gegevens uit de klinische praktijk of medisch-wetenschappelijk onderzoek. Daar komt bij dat retinoïden juist veelvuldig worden ingezet als chemopreventief middel van kanker, waaronder non-melanoma huidmaligniteiten, waarbij de effectiviteit ervan uitgebreid is aangetoond in medisch wetenschappelijk onderzoek. [5] Bovendien worden huidmaligniteiten bij geen enkel ander product dat tretinoïne bevat voor topicaal of systemisch gebruik als contra-indicatie genoemd.

STANDPUNT

De NVDV acht het gebruik van Treclinac® derhalve NIET gecontra-indiceerd bij (een voorgeschiedenis van) huidkanker of huidkanker in de familie.

Datum vaststelling: 9 maart 2023

Datum publicatie NTvDV: nummer 4 (mei) 2023

LITERATUUR

1. Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol.* 2000;136:1524-30.
2. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, et al. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J Dermatol.* 2010;49:362-76.
3. Kircik LH, Peredo MI, Bucko AD, et al. Safety of a novel gel formulation of clindamycin phosphate 1.2%-tretinoin 0.025%: results from a 52-week open-label study. *Cutis.* 2008;82:358-66.
4. Thielitz A and Gollnick H. Topical retinoids in acne vulgaris: update on efficacy and safety. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9:369-81.
5. Uray IP, Dmitrovsky E and Brown PH. Retinoids and rexinoids in cancer prevention: from laboratory to clinic. *Semin Oncol.* 2016;43(1):49-64.

CORRESPONDENTIEADRES:

Bureau NVDV

E-mail: secretariaat@nvdv.nl