

# Excerpten

## IN DEZE EDITIE UITGELICHT:

- Prognostische factoren voor slagen endodontische herbehandeling
- Bindweefseltransplantaat bij directe enkeltandsvervanging
- Doorbraak in behandeling ziekte van Alzheimer?

## Cariës detecteren met de intraorale scanner: een nieuwe standaard?

**Introductie.** De intraorale scanner heeft de potentie om problemen in de mond over een langere tijd te monitoren, zoals gebitsslijtage of cariës. Michou et al. (2024) onderzochten wat de overeenstemming was van het automatisch detecteren van occlusale cariëslaesies met de intraorale scanner en met visuele inspectie.

**Materiaal en methode.** Bij patiënten werden occlusale vlakken van blijvende (pre)molaren visueel (zonder vergroting) en eventueel aanvullend röntgenologisch geïnspecteerd door 2 gekalibreerde behandelaars. Aanvullend werd een intraorale scan gemaakt (Trios 4). De behandelaars beoordeelden de vlakken als gaaf, met beginnende cariës of met matig-ernstige cariës. In de monitoringsoftware van de scanner werden de occlusale vlakken automatisch beoordeeld. De overeenstemming tussen beide werd berekend voor de aspecten cariësclassificatie en -progressie. Voor de classificatie werden de positief en negatief voorspellende waarden gegeven. Hierbij was de visuele inspectie de gouden standaard.

**Resultaten.** In totaal werden bij 91 jonge patiënten (12-19 jaar) de occlusale vlakken van de blijvende (pre)molaren visueel beoordeeld en gescand (4.286 vlakken). Na 30 maanden waren nog 55 patiënten beschikbaar (2.684 vlakken). Bij de classificatie van initiële en matig-

ernstige laesies was er een matige overeenkomst tussen de scanner en de visuele inspectie (58%). De scanner onderschatte het aantal initiële cariëslaesies ten opzichte van de visuele inspectie (absoluut verschil: 179 laesies minder). De positief en negatief voorspellende waarden voor initiële laesies waren respectievelijk 0,72 en 0,88. Voor matig-ernstige cariëslaesies waren deze waarden 0,52 en 0,99. Voor cariësmonitoring was er 81% overeenstemming wanneer er geen progressie van de cariëslaesie was. De scanner rapporteerde significant meer cariësprogressie over een periode van 30 maanden (absoluut verschil: 83 laesies meer).

**Beschouwing.** De automatische cariësbeoordeling werkt op basis van informatie van de kleur en fluorescentie van het gebitselement. Door een gemiddelde te nemen bij gave vlakken wordt met een logistische regressie in de software beoordeeld of er sprake is van cariës en wat de ernst hiervan is. Er lijkt op basis van dit onderzoek een behoorlijke discrepantie in de classificatie van cariës tussen visuele inspectie en de scanner. Bij cariësprogressie is er wellicht een risico op overbehandeling wanneer puur wordt gevaren op de automatische beoordeling van de scanner. Belangrijke kanttekening is dat visuele inspectie alleen ook niet feilloos is. In een systematisch literatuuronderzoek wordt de sensitiviteit en specificiteit van visuele inspectie voor occlusale cariëslaesies op respectievelijk 0,78 en 0,93 geschat (Gimenez et al., 2015). Tegenwoordig is er ook software op basis van kunstmatige intelligentie voor het beoordelen van proximale ontkalkingen op basis van röntgenopnamen. Aanvullende informatie uit dit soort systemen zou een rol kunnen gaan spelen in de besluitvorming om een cariëslaesie te monitoren of te behandelen. Maar uiteindelijk zijn ook andere klinische factoren van belang voor dit besluit, zoals de suikerinname, cariëshistorie, plaque- en bloedingsscores en reinigbaarheid. Deze factoren worden niet meegenomen in een dergelijk systeem.

M.C.F.M. de Kuijper



Beeld: Shutterstock

## BRON &amp; LITERATUUR

- \* Michou S, Tsakanikou A, Bakhshandeh A, Ekstrand KR, Rahiotis C, Benetti AR. Occlusal caries detection and monitoring using a 3D intraoral scanner system. An in vivo assessment. *J Dent* 2024; 143: 104900.
- \* Gimenez T, Piovesan C, Braga MM, et al. Visual inspection for caries detection: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res* 2015; 94: 895-904.

## Positie van de condyli bij verschillende registratiemethoden van de centrale relatie

**Introductie.** De centrale relatie (CR) wordt doorgaans gedefinieerd als de meest anterieure, superieure positie van de condylus op de articulaire eminentie of de meest ongedwongen dorsale positie van de mandibula. Het voornaamste probleem met het registreren van de CR is dat de bereikte locatie van de condyli niet zichtbaar kan worden gemaakt, waardoor er dus niet kan worden gecontroleerd of de registratiemethode valide is.

**Materiaal en methode.** In het onderzoek van Utz et al. (2023) werd nagegaan hoe condylaire posities verschillen wanneer gebruikgemaakt werd van diverse CR-registratiemethoden. De CR werd telkens bepaald door 4 behandelars bij 81 dentate patiënten zonder functionele klachten. Er werden 6 verschillende CR-registratiemethoden getest, waaronder een pijlpuntregistratie. Alle bepalingen werden 3 keer uitgevoerd, modellen werden in een type articulator gemonteerd waarmee de posities van de condyli elektronisch konden worden bepaald in de volgende 3 dimensies: sagittaal, horizontaal en frontaal. De gemiddelde condylaire posities van de verschillende registratiemethoden werden met elkaar vergeleken, waarbij de pijlpuntregistratie als referentie werd aangehouden. Daarnaast werd de reproduceerbaarheid van iedere registratiemethode gemeten door de afwijkingen te berekenen tussen de 3 registraties per methode.

**Resultaten.** De mediaan van de reproduceerbaarheid van alle registratiemethoden lag op ongeveer 0,3 mm, wat

inhiel dat de positie van de condyli in de meeste gevallen 0,3 mm verschilde tussen de 3 uitgevoerde registraties. Gemiddeld verschilden de condylaire posities van de registratiemethoden 0,73 ( $\pm$  0,24) mm van die van de pijlpuntregistratie. De pijlpuntregistratie plaatste de condyli in een meer anterieure en craniale positie ten opzichte van alle andere registratiemethoden.

**Beschouwing.** Op basis van de resultaten van dit onderzoek lijkt er geen beste registratiemethode te zijn van de CR in volledig dentate patiënten. De 5 toegepaste methoden waren ongeveer even reproduceerbaar en worden daarom niet in detail worden beschreven in dit excerpt. De enige registratiemethode die leidde tot een meer anterieure en craniale positie van de condylus was de pijlpuntregistratie, maar die is bij volledig dentate patiënten niet altijd praktisch en kan maar 1 keer worden uitgevoerd. Hoewel de genoemde positie van de condylus een veelgebruikte en onderbouwde definitie van de CR is, ontbreekt de wetenschappelijke consensus hierover. Hetzelfde geldt voor de juiste registratiemethode van de CR (Kattadiyil et al, 2021; Zonnenberg et al, 2021). Een gefundeerde keuze voor een bepaalde CR-registratiemethode zou daarom misschien beter gebaseerd kunnen worden op de bekwaamheid en voorkeur van de behandelaar voor een bepaalde techniek (Kattadiyil et al, 2021).

M. Mir, M.S. Cune

## BRON &amp; LITERATUUR

- \* Utz KH, Lückerrath W, Schwarting P, et al. Is there "a best" centric relation record? Centric relation records, condyle positions, and their practical significance. *Int J Prosthodont* 2023; 36: 262-272.
- \* Zonnenberg AJJ, Türp JC, Greene CS. Centric relation critically revisited - What are the clinical implications? *J Oral Rehabil* 2021; 48: 1050-1055.
- \* Kattadiyil MT, Alzaid AA, Campbell SD. What materials and reproducible techniques may be used in recording centric relation? Best evidence consensus statement. *J Prosthodont* 2021; 30 (S1): 34-42.

## 3D-geprinte en conventionele tijdelijke frontkronen op implantaten

**Introductie.** Het gebruik van intraorale scanners en 3D-printers is in populariteit toegenomen. Desondanks is er een gebrek aan bewijs voor het klinisch gebruik van 3D-geprinte restauraties. Dit gerandomiseerd klinisch onderzoek vergelijkt het falen van restauraties, de kleurvariatie, vroegtijdige slijtage, behandelings- en patiënttevredenheid tussen 3D-geprinte en conventionele tijdelijke frontkronen van PMMA op implantaten.

**Materiaal en methode.** Patiënten met een indicatie voor een tijdelijke frontkroon op een implantaat werden gerandomiseerd in een controlegroep (conventioneel, n = 21) en interventiegroep (3D-geprint, n = 21). De conventionele tijdelijke kronen werden vervaardigd met Biotone IPN en de 3D-geprinte kronen met Cosmos Temp 3D. Beide groepen werden gecementeerd met hetzelfde tijdelijke



Beeld: Shutterstock

cement (Temp-Bond NE). Door visuele inspectie en parodontale sondering werden de primaire uitkomsten, waaronder FDI-criteria, zichtbare plaque-index en bloeding bij sonderen, geëvalueerd op de dag dat de definitieve kroon werd geplaatst. De primaire uitkomstmaat 'kleurvariatie' werd beoordeeld met een spectrofotometer, zowel onmiddellijk na het cementeren (baseline) als op de dag van plaatsing van de definitieve kroon. Secundaire uitkomsten waren de behandelijd en patiënttevredenheid, beoordeeld aan de hand van een visueel analoge schaal (VAS) op de dag van plaatsing van de definitieve kroon.

**Resultaten.** De gemiddelde functioneringsperiode van de tijdelijke kronen in de controlegroep en interventiegroep was respectievelijk 53,1 en 63,7 dagen. In de controlegroep liet de kroon 3 keer los, versus 1 keer in de interventiegroep. In de interventiegroep braken tevens 3 kronen. Het verschil in absoluut falen tussen de controle- en interventiegroep was statistisch significant. Hoewel de behandelijd voor de 3D-geprinte groep korter was (5 minuten en 24 seconden versus 19 minuten en 42 seconden;  $p < 0,001$ ), werd er geen statistisch verschil waargenomen in patiënttevredenheid met betrekking tot esthetiek, fonetiek, kauwen of comfort. Geconcludeerd werd dat 3D-geprinte en conventionele tijdelijke frontkronen van PMMA vergelijkbaar klinisch presteerden, zonder duidelijke voorkeur door de patiënten.

**Beschouwing.** Op basis van absoluut falen lijkt de geprinte frontkroon significant vaker te fractureren. De overige klinische prestaties van beide restauratiemethoden lijken vergelijkbaar. Het verschil in behandelijd tussen 3D-geprinte en conventionele tijdelijke kronen wordt deels verklaard door het feit dat de fabricagetijd van de 3D-geprinte kroon niet wordt meegerekend in de behandelijd, in tegenstelling tot de conventionele variant. Dit komt doordat de fabricage van de 3D-geprinte kroon niet aan de stoel plaatsvindt, met processen zoals digitaal plannen, 3D-printen en nabewerking, waardoor een extra afspraak voor plaatsing nodig is. Helaas geven de onderzoekers geen inzicht in (eventuele verschillen in) de dimensies van de tijdelijke kronen in de controle- en de interventiegroep. Door het gebruik van tijdelijke opbouwen is in beide groepen waarschijnlijk voldoende materiaaldikte bewerkstelligd.

Er zijn nog weinig gegevens beschikbaar over het functioneren van 3D-geprinte restauratiematerialen in de mond. Bij nieuwe materialen is het belangrijk om de gevolgen van falende voorzieningen, zoals de extra behandelijd en mogelijke ongemakken voor de patiënt, in overweging te nemen. De kortere behandelijd kan een praktisch voordeel bieden voor de algemeen practicus, aangezien efficiëntie een belangrijke overweging is in de dagelijkse praktijk. Dan is het wellicht zinvoller om op dit moment nog een gefreesde in plaats van geprinte tijdelijke kroon te bestellen. In een *in-vitro*-onderzoek van Othman et al. (2023), waarin de breukbestendigheid van 3D-geprinte en gefreesde tijdelijke implantaatkronen met elkaar werden vergeleken, vertoonden de gefreesde tijdelijke mo-

laarkronen een significant hogere mechanische breuksterkte dan de 3D-geprinte molaarkronen.

J.A. Jonker, M.S. Cune

#### BRON & LITERATUUR

- \* Souza FA de, Blois MC, Collares K, Dos Santos MBF. 3D-printed and conventional provisional single crown fabrication on anterior implants: A randomized clinical trial. *Dent Mater* 2024; 40: 340-347.
- \* Othman A, Sandmair M, Alevizakos V, See C von. The fracture resistance of 3D-printed versus milled provisional crowns: An in vitro study. *PLoS One* 2023; 18: e0285760.

## Prognostische factoren voor het slagen van de endodontische herbehandeling: een update

**Introductie.** Ondanks hoge succespercentages van eerste wortelkanaalbehandelingen tussen 78% en 91%, zijn er ook behandelingen die falen (Ng et al., 2011; Ricucci et al., 2011). In dat geval heeft de behandelaar 3 behandel mogelijkheden: endodontisch herbehandelen, chirurgisch ingrijpen of extraheren. Wanneer wordt welke optie gekozen? Een groep wetenschappers beoogde met een systematisch literatuuronderzoek de resultaten en prognostische factoren bij endodontische herbehandelingen in kaart te brengen (Sabeti et al., 2024). Het overkoepelende doel van hun onderzoek was de behandelaar goed te informeren zodat deze weloverwogen behandelbeslissingen kan nemen.

**Materiaal en methode.** Voor het literatuuronderzoek werd in 4 databases in de periode 1988-2022 gezocht naar klinische onderzoeken over endodontische herbehandelingen. Uitkomstmaten waren röntgenologische genezing volgens strikte (verdwijnen van de periapicale laesie) en niet-strikte criteria (afname van de periapicale laesie). Voor endodontisch succes moest het gebitselement daarnaast ook klinisch symptoomvrij zijn. Het risico op bias werd beoordeeld en in de meta-analyse werden de verschillende succespercentages samengevoegd. Mogelijke factoren op patiënt-, gebitselement- en endodontisch niveau die een rol spelen in het succes van de endodontische herbehandeling, werden genoteerd (tab. 1). Deze fac-



Foto: Joost Hoving

Niveau	Factor
Patiënt	Geslacht
	Leeftijd
	Algehele gezondheid
Gebitselement	Type gebitselement
Endodontisch	Periapicale status (wel/geen radioluentie)
	Omvang periapicale laesie
	Complicaties tijdens eerste wortelkanaalbehandeling (bijvoorbeeld afgebroken instrumenten, perforaties)
	Type wortelkanaalvultechnieken (guttapercha, Resilon, warme condensatie, laterale compactie)
	Apicale preparatie en taper
	Lengte van de wortelkanaalvulling tot de röntgenologische apex (> 2 mm te kort; 0-2 mm goed; ≤ 0 mm te lang)
	Concentratie van natriumhypochloriet
	Aantal behandelingsessies
Coronale restauratie na de wortelkanaalbehandeling	

**Tabel 1.** Factoren uit de literatuur voor de meta-analyse die van invloed kunnen zijn op het slagen van de endodontische herbehandeling.

toren werden in een statistisch model samengevoegd om te kijken welke factoren uiteindelijk een significant effect hadden op de uitkomstmaten.

**Resultaten.** Er werden 29 artikelen geïnccludeerd. Hier van hadden er 5 een laag risico en 24 een onduidelijk risico op bias. De follow-up tijd na herbehandeling varieerde tussen 2 en 10 jaar. Röntgenologische genezing was na samenvoeging van de resultaten 78,8% (95%BI: 75,2%-82,4%;  $I^2 = 79%$ ) voor de strikte criteria en 87,5% (95%BI: 83,8%-91,2%;  $I^2 = 86%$ ) voor de niet-strikte criteria. Uiteindelijk zorgden 4 factoren voor een significant lagere kans op het slagen van de endodontische herbehandeling: aanwezigheid van een periapicale radioluentie, grote periapicale laesies ( $\geq 5$  mm in doorsnede op de intraorale röntgenopname of  $\geq 65$  mm<sup>3</sup> op het conebeamcomputertomogram), een korte wortelkanaalvulling (> 2 mm van de röntgenologische apex) en een follow-upperiode van minder dan 4 jaar.

**Beschouwing.** Dit onderzoek geeft een indruk van de succespercentages van de endodontische herbehandeling. Periapicale genezing is een lastige uitkomstmaat, omdat het vaak lang duurt voordat er röntgenologisch niets meer te zien is. Dat kan soms wel tot 10 jaar duren. Daardoor kan er dus variatie zijn in de definitie (zie de strikte en niet-strikte criteria) (Fristad et al., 2004). Kanttekening bij de in dit onderzoek gepresenteerde samengevoegde succespercentages is dat er sprake was van hoge heterogeniteit ( $I^2 > 70%$ ). Een hoge heterogeniteit duidt erop dat het samenvoegen van de verschillende onderzoeken wellicht niet geheel valide is. De hoge heterogeniteit komt misschien doordat onderzoeken met een korte en lange follow-upperiode zijn samengevoegd, maar ook onderzoeken uit verschillende decennia. Toch geven de percentages een indruk van de periapicale genezing. Ook levert het literatuuronderzoek van de 29 artikelen samen 4 klinisch relevante factoren op die een negatieve invloed hebben op het behandelresultaat. Reeds bestaande (en zeker grote, dus > 5 mm in doorsnede) periapicale radioluenties geven een (aanzienlijk) minder goede kans op

genezing en succes dan afwezigheid van periapicale radioluenties. Suboptimaal uitzijnde wortelkanaalvullingen hoeven overigens niet te betekenen dat er ook sprake is van ziekte. Bij onder vulde kanalen kunnen nog biofilms in de niet gevulde gebieden zitten, bij over vulde kanalen kan de periapex reageren met ontsteking door cytotoxische effecten of immunoreacties. Als er na een zorgvuldig uitgevoerde endodontische herbehandeling van een gebitselement met een aanwezige periapicale laesie geen klinische symptomen zijn, kan een behandelaar er volgens de onderzoekers van het systematisch literatuuronderzoek voor kiezen langere tijd te monitoren omdat tot 10 jaar lang verbetering te verwachten is.

Hoe er gehandeld moet worden als een patiënt na een 'geslaagde' endodontische herbehandeling nog klachten houdt, wordt niet beschreven, maar dat zou de behandelaar zelf kunnen bedenken. Van de 3 opties (herbehandelen, chirurgisch ingrijpen of extraheren) zijn extractie of apicale chirurgie dan nog reële behandelmogelijkheden. Uiteindelijk is het belangrijk om samen met de patiënt de kans van slagen per behandelmogelijkheid in te schatten en deze tegen elkaar af te wegen.

#### M. de Groot

#### BRON & LITERATUUR

- \* Sabeti M, Chung YJ, Aghamohammadi N, Khansari A, Pakzad R, Azarpazhooh A. Outcome of contemporary nonsurgical endodontic retreatment: a systematic review of randomized controlled trials and cohort studies. *J Endod* 2024; 50: 414-433.
- \* Fristad I, Molven O, Halse A. Nonsurgically retreated root filled teeth - radiographic findings after 20-27 years. *Int Endod J* 2004; 37: 12-18.
- \* Ng YL, Mann V, Gulabivala K. A prospective study of the factors affecting outcomes of nonsurgical root canal treatment: part 1: periapical health. *Int Endod J* 2011; 44: 583-609.
- \* Ricucci D, Russo J, Rutberg M, Burlinson JA, Spångberg LS. A prospective cohort study of endodontic treatments of 1,369 root canals: results after 5 years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 112: 825-842.

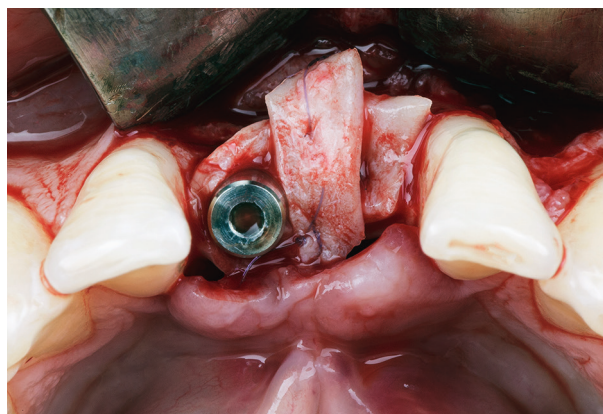


## Bindweefseltransplantaat bij directe enkel-tandsvervanging: resultaten na 5 jaar follow-up

**Introductie.** Directe enkeltandsvervanging bij een verloren gebitselement in de esthetische regio van de bovenkaak wordt regelmatig toegepast vanwege verminderde behandelingsduur, vermijden van extra chirurgische behandelingen en hoge patiënttevredenheid. Een risico bij de directe enkeltandsvervanging is een recessie van de buccale mucosa, wat leidt tot vermindering van de esthetiek. Uit diverse onderzoeken blijkt dat een bindweefseltransplantaat mogelijk gebruikt zou kunnen worden om de buccale recessie van de mucosa te verminderen en een stabiel niveau van de mucosa te behouden (Raghoobar et al., 2021; Seyssens et al., 2021). Wat is de invloed van een bindweefseltransplantaat op het niveau van de buccale mucosa bij een directe enkeltandsvervanging? Onderzocht werd de directe enkeltandsvervanging in de esthetische regio van de bovenkaak met een 5 jaar follow-up (Zuiderveld et al., 2024).

**Materiaal en methode.** In een gerandomiseerd klinisch onderzoek werden gezonde, niet-rokende patiënten geïnccludeerd die een enkel gebitselement waren verloren in de esthetische zone van de bovenkaak, waarbij het gebitselement werd vervangen door een implantaat (NobelActive) en een tijdelijke kroon door middel van directe enkeltandsvervanging. De patiënten werden gerandomiseerd in 2 groepen: directe enkeltandsvervanging met bindweefseltransplantaat uit de tuberregio (testgroep) en directe enkeltandsvervanging zonder bindweefseltransplantaat (controlegroep). De data werden verzameld vóór de extractie en na 1, 12 en 60 maanden na het plaatsen van de definitieve kroon. Primaire uitkomstmaat was het verschil in niveau van de buccale mucosa vergeleken met de preoperatieve situatie. De secundaire uitkomstmaat was de buccale dikte van het bot, het niveau van het marginale bot, de esthetiek, de peri-implantaire parameters van de weke delen (pocketdiepte, hoeveelheid plaque, bloeding na sonderen, gingivaconditie, breedte van de gekeratini-seerde mucosa, implantaatoverleving) en de tevredenheid van de patiënt door middel van een visueel analoge schaal (VAS; van 0 tot 10, oplopend naar tevredenheid).

**Resultaten.** Na een 5 jaar follow-up werden in beide groepen 27 patiënten geanalyseerd. In beide groepen was 1 implantaat verloren gegaan tijdens de osseo-integratieperiode, binnen 3 maanden na plaatsen. Het 5-jaarsoverlevingspercentage van de implantaten was 96,7% in beide groepen. Er was een significant verschil in de niveaus van de buccale mucosa, namelijk -0,6 (-1,1 tot -0,1) mm voor de controlegroep en 0,1 (-0,4 tot 0,5) mm voor de testgroep. Er was geen significant verschil tussen de controle- en testgroep voor de buccale dikte van het bot, het niveau van het marginale bot, de esthetiek, de peri-implantaire parameters van de weke delen en de tevredenheid van de patiënt. De mediane VAS-scores in beide groepen waren vergelijkbaar, namelijk 8,7 (inter-



Bindweefseltransplantaat met enkeltandsvervanging in de onderkaak.

Beeld: Shutterstock

kwartielafstand: 8,0-9,8) voor de controlegroep en 9,4 (interkwartielafstand: 8,6-9,9) voor de testgroep.

**Beschouwing.** Wanneer een bindweefseltransplantaat kan zorgen voor een gunstig niveau van de buccale mucosa en vooral voor verdikking van de buccale contour, zijn dit redenen om een bindweefseltransplantaat te gebruiken bij patiënten met hoge esthetische prioriteit. Dit onderzoek van Zuiderveld et al. toont aan dat een bindweefseltransplantaat bij een directe enkeltandsvervanging door een implantaat resulteert in een gunstige verandering in de niveaus van de buccale mucosa en daarmee recessies kan verminderen, waarbij de niveaus stabiel blijven 5 jaar na het plaatsen van de definitieve kroon. Er zijn meerdere onderzoeken beschikbaar waarin het gebruik van een bindweefseltransplantaat werd onderzocht, maar weinig onderzoeken hadden een lange follow-upperiode zoals in dit onderzoek. In een onderzoek met een follow-up van 45 maanden waarin het effect van behandeling met bindweefseltransplantaat werd vergeleken met behandeling zonder bindweefseltransplantaat bij uitgebreide recessies, werd ook een significant gunstig effect gevonden van het bindweefseltransplantaat op de recessie (Noelken et al., 2018).

**K. Mullink, M.S. Cune**

### BRON & LITERATUUR

- \* Zuiderveld EG, Meijer HJA, Gareb B, Vissink A, Raghoobar GM. Single immediate implant placement in the maxillary aesthetic zone with and without connective tissue grafting: Results of a 5-year randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2024; 51: 487-498.
- \* Noelken R, Moergel M, Pausch T, Kunkel M, Wagner W. Clinical and esthetic outcome with immediate insertion and provisionalization with or without connective tissue grafting in presence of mucogingival recessions: A retrospective analysis with follow-up between 1 and 8 years. *Clin Implant Dent Relat Res* 2018; 20: 285-293.
- \* Raghoobar GM, Korfage A, Meijer HJA, Gareb B, Vissink A, Delli K. Linear and profilometric changes of the mucosa following soft tissue augmentation in the zone of aesthetic priority: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implant Res* 2021; 32: 138-156.
- \* Seyssens L, Lat L de, Cosyn J. Immediate implant placement with or without connective tissue graft: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2021; 48: 284-301.

## Doorbraak in behandeling ziekte van Alzheimer?

**Introductie.** Van alle gevallen van dementie betreft 70% de ziekte van Alzheimer. In 2018 hadden wereldwijd 50 miljoen mensen deze ziekte, onder 65-plussers 10% en onder 85-plussers 50%. Pathologische waarnemingen in de hersenen zijn in eerste instantie accumulatie van amyloïd  $\beta$ , later gevolgd door aanwezigheid van neurofibrillaire kluwen van hypergefosforiseerde tau-proteïnen. Beide veroorzaken neuronale disfunctie, ontsteking en uiteindelijk afsterving van neuronen, met cognitieve achteruitgang als gevolg. Onbekend is of de pathologische waarnemingen oorzaken of gevolgen van de ziekte zijn (2021 Alzheimer's disease facts and figures, 2021; Scheltens et al., 2021). Het hier besproken artikel, dat is geschreven door vertegenwoordigers van de European Association of Neurology en de European Psychiatric Association, biedt inzicht in de behandelmogelijkheid van de ziekte met monoklonale antilichamen die zich richten op de bestrijding van amyloïd  $\beta$  (Perneckzy et al., 2024).

Monoklonale antilichamen kunnen een antigeen, bijvoorbeeld een onderdeel van specifieke cellen, herkennen en zich hieraan hechten. Vervolgens kunnen ze de functies van die cellen beïnvloeden. Ze kunnen ook als transportmiddel van een medicament fungeren dat een bepaalde actie op die cellen moet uitoefenen. Inmiddels zijn monoklonale antilichamen ingezet bij de behandeling van maligniteiten, auto-immuunziekten en infectieziekten en hun toepassingsgebied breidt zich verder uit, bijvoorbeeld bij de ziekte van Alzheimer (Castelli et al., 2019).

**Materiaal en methode.** De auteurs presenteerden een narratief overzicht van de recente literatuur.

**Resultaten.** Om een goede stap te zetten in de richting van adequate behandeling bestaat behoefte aan een eenvoudige methode om de progressie van de ziekte te volgen. De huidige invasieve methodiek bestaat uit bepaling van de kwantiteit amyloïd  $\beta$  en tau-proteïnen in de cerebrale vloeistof en uit beeldvormend onderzoek van amyloïd  $\beta$  en tau-proteïnen in de hersenen met behulp van positronemissietomografie (PET). Een eenvoudigere methode is bloedonderzoek. Recent zijn aanmoedigende resultaten behaald met bepaling van de

kwantiteit amyloïd  $\beta$ -peptide, tau-proteïne en lichte-keten-neurofilament in bloedplasma en bloedserum (Thijssen et al., 2020; Rauchmann et al., 2021; Ashton et al., 2022). Lichte-keten-neurofilament is een afbraakproduct van zenuwvezels. Probleem van de 3 genoemde biomarkers is echter dat ze niet specifiek zijn voor de ziekte van Alzheimer. Ze zijn namelijk ook indicatief voor andere neurodegeneratieve ziekten. Vervolgonderzoek moet duidelijk maken of het bloedonderzoek kan worden verbeterd.

Gedurende de laatste 10 jaren zijn diverse monoklonale antilichamen ontwikkeld en getest voor behandeling van de ziekte van Alzheimer en die ontwikkeling gaat onverminderd door. Stimulerende resultaten zijn geboekt met lecanemab en donanemab. Lecanemab is gerandomiseerd getest bij 1.795 ouderen in het beginstadium van de ziekte. Na 18 maanden bleek ten opzichte van de controlegroep in de experimentele groep de progressie van de ziekte statistisch significant vertraagd (Van Dyck et al., 2023). Helaas zijn 3 proefpersonen overleden door een hersenbloeding. Van deze 3 gebruikten 2 een anticoagulantium. Op grond van deze potentiële bijwerking is daarna het gebruik van een anticoagulantium en elke andere oorzaak van bloedingsneiging aangemerkt als een contra-indicatie voor medicatie met lecanemab. Tegelijkertijd werd een gerandomiseerd onderzoek met donanemab uitgevoerd bij 1.736 proefpersonen in het beginstadium van de ziekte die behoorden tot de 25% personen met de ziekte die de minste hersenpathologie door amyloïd  $\beta$  en tau-proteïnen hebben. Na 76 weken bleek dat in de experimentele groep de progressie van de ziekte statistisch significant was vertraagd ten opzichte van de controlegroep. Ditzelfde was het geval in een subgroep van de experimentele groep, bij wie het tertiair met de grootste kwantiteit tau-proteïnen in de hersenen was geëxcludeerd (Sims et al., 2023).

**Beschouwing.** Een algemene conclusie was dat medicatie met monoklonale antilichamen tegen amyloïd  $\beta$  in een vroeg stadium van de ziekte de progressie van de ziekte van Alzheimer kan vertragen. In het voortgaande onderzoek gaat de aandacht vooral uit naar het vinden van betrouwbare biomarkers die behulpzaam zijn bij de diagnostiek en het vaststellen van de progressie. Ook wordt onderzoek verricht naar het combineren van behandelingen, zoals medicatie tegen zowel amyloïd  $\beta$ , tau-proteïne als lichte-keten-neurofilament. Aanvullend kan worden gedacht aan combinaties met cognitietraining, lichaamsbeweging en voedingsinterventies, waarvan al is bewezen dat ze enig effect sorteren (Ngandu et al., 2015).

In het NTVT vond de eerste kennismaking met monoklonale antilichamen plaats in een artikel van de serie over mondzorg en medicatie. Enerzijds werd bij medicatie met monoklonale antilichamen gewezen op het risico van angio-oedeem als bijwerking. Anderzijds werd gemeld dat monoklonale antilichamen als rituximab, omalizumab en lenadelumab kunnen worden ingezet bij de preventie en de behandeling van de verschillende typen angio-oedeem



Beeld: Shutterstock

en van urticaria (De Baat et al., 2021). In Nederland zijn inmiddels 34 monoklonale antilichamen geregistreerd, waartoe overigens lecanemab en donanemab niet behoren.

### C. de Baat

#### BRON & LITERATUUR

- \* Perneckzy R, Dom G, Chan A, Falkai P, Bassetti C. Anti-amyloid antibody treatments for Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2024; 31: e16049.
- \* 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2021; 17: 327-406.
- \* Ashton NJ, Janelidze S, Mattson-Carlgren N, et al. Differential roles of Aβ42/40, p-tau231 and p-tau217 for Alzheimer's trial selection and disease monitoring. *Nat Med* 2022; 28: 2555-2562.
- \* Baat C de, Zweers PGMA, Rozema FR, Bolling MC, Vissink A. Serie: Medicamenten en mondzorg. Medicatie die angio-oedeem en/of urticaria kunnen induceren. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2021; 128: 269-276.
- \* Castelli MS, McGonigle P, Hornby PJ. The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Pharmacol Res Perspect* 2019: e00535.
- \* Dyck CH van, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2023; 388: 9-21
- \* Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 2255-2263
- \* Rauchmann BS, Schneider-Axmann T, Perneckzy R. Associations of longitudinal plasma p-tau181 and NFL with tau-PET, Aβ-PET and cognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; 92: 1289-1295.
- \* Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 2021; 397: 1577-1590.
- \* Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2023; 330: 512-527.
- \* Thijssen EH, La Joie R, Wolf A, et al. Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Nat Med* 2020; 26: 387-397.

## Een medicatie-index die ook in de mondzorg kan worden gebruikt

**Introductie.** De doelstelling van de Drug Burden Index (DBI), een medicatie-index, is te beoordelen of een oudere fysieke en/of cognitieve beperkingen kan ervaren die (mede) worden veroorzaakt door medicatie met anticholinergica en sedativa (Hilmer et al., 2007). Dit zijn medicamenten die de prikkeloverdracht in het centrale zenuwstelsel remmen. Voor elk gebruikt anticholinergicum en sedativum wordt via een formule een score berekend die de mate van remming van deze prikkeloverdracht weergeeft. Dit gebeurt aan de hand van de gebruikte dagelijkse dosis en de voor volwassenen bepaalde benodigde dagelijkse dosis om minimaal de helft van het maximale effect van het medicament te bereiken. Sommering van de scores per medicament leidt tot de DBI-score.

Een groep wetenschappers beoogde met een systematisch literatuuronderzoek in kaart te brengen welke rela-

ties via onderzoeken bij mensen en bij dieren zijn gevonden tussen de DBI en algemene gezondheidscondities (Liu et al., 2024).

**Materiaal en methode.** Het literatuuronderzoek werd uitgevoerd conform de internationaal geaccepteerde richtlijn 'Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses' (PRISMA 2020). Met relevante trefwoorden zochten de wetenschappers naar publicaties in 9 digitale literatuurbestanden. Opgestelde selectiecriteria waren: Engelse taal, publicatiedatum tussen de publicatie van de DBI (april 2007) en einde 2022, proefpersonen van minimaal 18 jaar of proefdieren. Beoordeelde algemene gezondheidscondities konden zijn: geriatrische syndromen, levenskwaliteit, opname of verblijf in een medisch centrum, mortaliteit, gezondheidszorgkosten, polyfarmacie en medicatiegebruik. Voor bepaling van het risico op vertekening van de onderzoeksresultaten gebruikten de wetenschappers de Joanna Briggs Institute Risk of Bias en een instrument dat voor dierexperimenten is ontwikkeld door het Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation. De zoekactie leverde 2.382 publicaties op en na toepassing van alle selectiecriteria resteerden 65 publicaties over observatieonderzoeken bij mensen en 5 publicaties over gerandomiseerde interventieonderzoeken bij muizen.

**Resultaten.** Bij de onderzochte mensen was de DBI statistisch significant gerelateerd aan valincidenten, fysieke functieproblemen en cognitieve problemen. De uitgevoerde onderzoeken hadden in 57% van de gevallen een gering risico op vertekening van de resultaten. Een middelmatig en een groot risico op vertekening werd vastgesteld voor respectievelijk 26% en 17% van de onderzoeken. Vanwege de grote heterogeniteit van de uitgevoerde onderzoeken was het niet mogelijk een meta-analyse te verrichten. De aantallen uitgevoerde onderzoeken per geëvalueerde gezondheidsconditie staan vermeld in tabel 1,

Geëvalueerde gezondheidsconditie	Aantal onderzoeken bij mensen	Aantal onderzoeken bij muizen
Fysieke functies	56	18
Cognitie	20	
Valincidenten	13	
Mortaliteit	9	1
Levenskwaliteit	8	
Opname in een medisch centrum	7	
Verblijfsduur in een medisch centrum	5	
Medicatiegebruik	2	
Kwetsbaarheid	2	2
Heropname in een medisch centrum	1	
Overige	15	

**Tabel 1.** Aantallen uitgevoerde onderzoeken per geëvalueerde gezondheidsconditie, apart voor mensen en muizen.





apart voor mensen en muizen. Bij de onderzoeken met muizen was voor 54% van de gebruikte variabelen voor gezondheidscondities het risico op vertekening van de resultaten uitermate gering. Hier bleek een hogere DBI-score statistisch significant gerelateerd aan slechtere fysieke functies en aan kwetsbaarheid.

**Beschouwing.** Bij mensen bleek de DBI positief gerelateerd met valincidenten en negatief gerelateerd met fysieke functies en cognitie. Deze bevindingen werden ondersteund door de resultaten van de gerandomiseerde interventieonderzoeken met muizen. Het lijkt verantwoord te concluderen dat de DBI-score weergeeft hoe groot het risico is dat een persoon fysieke en/of cognitieve beperkingen heeft of krijgt.

Een beperking van het literatuuronderzoek was dat alle geëvalueerde humane onderzoeken observatieonderzoeken waren. Dit maakt het onverantwoord een causale relatie tussen de genoemde medicatie en fysieke en/of cognitieve beperkingen te suggereren. Het was ook jammer dat de heterogeniteit van de geëvalueerde onderzoeken een meta-analyse van alle beschikbare resultaten onmogelijk maakte.

Vervolgonderzoek met de DBI kan zich richten op personen die via bepaling van de DBI een groot risico lopen op fysieke en/of cognitieve beperkingen. De vraagstelling kan dan zijn of deze personen gezondheidswinst kunnen boeken door een medicatiebeoordeling uit te voeren en/of hen te verwijzen naar een geriater.

Enkele jaren geleden is in het NTVT een serie artikelen gepubliceerd over medicamenten en mondzorg. In een van die artikelen is geattendeerd op de verwijsmogelijkheid voor tandartsen om door een arts een medicatiebeoordeling te laten uitvoeren, zoals verwoord in de klinische praktijkrichtlijn 'Polyfarmacie bij ouderen' (De Baat et al., 2017). Inmiddels is de toen verstrekte informatie achterhaald doordat de richtlijn is herzien. Volgens de huidige versie krijgen huisartsen en apothekers het advies proactief een medicatiebeoordeling uit te voeren bij 75-plussers die chronisch minimaal 10 medicamenten gebruiken en voor wie kwetsbaarheid is vastgesteld (Nederlands Huisartsen Genootschap, 2019). De DBI zou tandartsen behulpzaam kunnen zijn bij hun besluitvorming om een patiënt te verwijzen voor een medicatiebeoordeling.

Polyfarmacie is in het NTVT gerekend tot de determinanten van mondgezondheid bij ouderen. Bij de motivering voor deze bewering is gewezen op de cascade polyfarmacie - hyposialie - grote cariësactiviteit (Janssens et al., 2019). Zoals aangetoond in het hier besproken onderzoek, is er ook nog een andere relevante cascade: polyfarmacie - fysieke en/of cognitieve beperkingen - verminderd mondzorggedrag - toename orale biofilm - cariës en parodontale aandoeningen.

### C. de Baat

#### BRON & LITERATUUR

- \* Liu BM, Kouladjian O'Donnell L, Redston MR, et al. Association of the Drug Burden Index (DBI) exposure with outcomes: A systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2024; 72: 589-603.
- \* Baat C de, Putten GJ van der, Visser A, Vissink A. Medicamenten en mondzorg 4. Medicatie bij (kwetsbare en zorgafhankelijke) ouderen. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2017; 124: 265-270.
- \* Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med* 2007; 167: 781-787.
- \* Janssens B, Janssens L, De Witte N, Visser A. Mondzorg bij ouderen: een uitdaging? Determinanten voor mondgezondheid bij ouderen. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2019; 126: 657-664.
- \* *Nederlands Huisartsen Genootschap*. Module Medicatiebeoordeling. Multidisciplinaire richtlijn 'Polyfarmacie bij ouderen'. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap, 2019.