



Zichtbare bijwerkingen van tandpasta ingrediënten

Afstudeeronderzoek
2022



Anouk Blik en Helia Treep



Zichtbare bijwerkingen van tandpasta ingrediënten

Afstudeeronderzoek; systematisch literatuuronderzoek

Auteurs en studentnummers:	Anouk Blik, 1736672 Helia Treep, 1713726
Opdrachtgever:	Timea Parhonyi
Begeleidend docent:	Cees Valkenburg
Osiriscode:	GMO-4.TH.4.1-16
Datum:	16-06-2022
Opleiding en Hogeschool:	Mondzorgkunde, Hogeschool Utrecht

“De auteur verklaart het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Hij vrijwaart de Opleiding Mondzorgkunde van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het onderzoeksverslag.

Vermenigvuldiging en verspreiding van dit onderzoeksverslag is, zonder toestemming van de Opleiding Mondzorgkunde, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksverslag, de Opleiding Mondzorgkunde slechts vermelden: “na verleende toestemming”.”



Voorwoord

U bent zojuist begonnen met het lezen van de scriptie van Anouk Blik en Helia Treep. In het begin van blok C van het leerjaar 2021-2022 mochten wij, Anouk en Helia, een onderzoeksonderwerp uit de lijst van afstudeeronderzoeksonderwerpen uitzoeken. Het onderwerp ‘bijwerkingen van tandpasta’ sprak ons beide direct aan. De aanleiding voor dit onderzoek is onze eigen ervaring met bijwerkingen van verzorgingsproducten geweest. Daarnaast waren wij erg nieuwsgierig naar de uitkomsten van dit systematisch literatuuronderzoek. Onze interesse voor het onderwerp van dit onderzoek is vanaf het begin groot geweest en wij zijn blij en enthousiast dat wij dit onderzoek hebben mogen uitvoeren.

Wij willen onze afstudeerbegeleider Cees Valkenburg bedanken voor de begeleiding en voor de feedback momenten. Daarnaast konden wij zijn enthousiasme erg waarderen. Ook willen wij onze docent en tevens contactpersoon Timea Parhonyi bedanken voor de educatieve lessen en haar snelle reacties.

Wij hebben met enthousiasme aan onze scriptie gewerkt en wij zijn tevreden met ons afgeleverde resultaat. Onze interesse in dit onderwerp is tijdens het schrijven van de scriptie toegenomen. Wij hopen dat uw interesse ook gewekt zal worden tijdens het lezen van onze scriptie.

Utrecht, 16-06-2022

Anouk Blik en Helia Treep

Samenvatting

Inleiding

In tandpasta kunnen ingrediënten zitten die mogelijk klinisch waarneembare bijwerkingen kunnen veroorzaken. Door middel van huidig onderzoek wordt duidelijkheid geschapen welke tandpasta ingrediënten mogelijk klinisch waarneembare bijwerkingen kunnen veroorzaken en welke klinisch waarneembare bijwerkingen mogelijk veroorzaakt kunnen worden.

Methode

Er is een systematisch literatuur onderzoek uitgevoerd door twee studenten van de opleiding Mondzorgkunde. Er is gezocht in drie databanken; Medline via Pubmed, Dentistry & Oral Sciences en Cochrane, doormiddel van een zoekstring (met daarin termen zoals; dentifrice, contact allergy, dermatitis en stomatitis) en vooraf opgesteld in- en exclusiecriteria. Onderzoeken ouder dan 2012 zijn geëxcludeerd, evenals onderzoeken waarin de deelnemers een medische aandoening hadden, anders dan veroorzaakt door een bijwerking van tandpasta. De gevonden onderzoeken zijn geselecteerd op titel, abstract en vervolgens op de volledige tekst en uiteindelijk beoordeeld op kwaliteit.

Resultaten

Er zijn achttien geïnccludeerde onderzoeken overgebleven vanuit 614 unieke hits. In twee van de achttien onderzoeken (een klinische trial en een cross-sectioneel onderzoek, mate van bewijs B) zijn er patch tests uitgevoerd op behandelgroepen, waarmee getest is op allergische reacties veroorzaakt door tandpasta ingrediënten. Voor huidig onderzoek is alleen gekeken naar de behandelgroepen met gezonde deelnemers. Meerdere deelnemers van beide onderzoeken hebben allergisch gereageerd op verschillende tandpasta ingrediënten. In overige case studies (mate van bewijs C) zijn diagnostische tests uitgevoerd om de oorzaak van een bijwerking op te kunnen sporen. Hieruit kwam naar voren dat cheilitis, stomatitis en dermatitis mogelijke klinisch waarneembare bijwerkingen kunnen zijn veroorzaakt door één of meer van de tandpasta ingrediënten; cassai olie, perubalsem, natrium fluoride, natrium lauryl sulfaat (SLS), pepermuntolie, menthol, tin(flouoride), amine fluoride (olaflur), salvadore Persica, (trans) anethol, hydroperoxiden van limoneen, triclosan, cocamidopropyl betaïne, propyleen glycol of titanium dioxide.

Conclusie

Er kan door middel van dit onderzoek voorzichtig geconcludeerd worden dat één van de oorzaken van cheilitis, stomatitis en dermatitis een bijwerking op één van de tandpasta ingrediënten: cassai olie, perubalsem, natrium fluoride, natrium lauryl sulfaat (SLS), pepermuntolie, menthol, tin(flouoride), amine fluoride (olaflur), salvadore persica, (trans) anethol, hydroperoxiden van limoneen, triclosan, cocamidopropyl betaïne, propyleen glycol of titanium dioxide, zou kunnen zijn.

Inhoud

Hoofdstuk 1: Inleiding	1
1.1 Achtergrondinformatie	1
1.2 Probleemanalyse	3
1.3 Onderzoeksvragen	4
1.4 Begrippen definitie	4
1.5 Doelstelling	4
1.6 Maatschappelijke en praktische relevantie	5
1.7 Klinische relevantie	5
Hoofdstuk 2: Methode	6
2.1 Systematisch literatuuronderzoek	6
2.2 In- en exclusiecriteria populatie	6
2.3 In- en exclusiecriteria studies	7
2.4 PICO tabel	9
2.5 Zoekstrategie	9
2.6 Selecteren en beoordelen van studies	11
2.7 Aanvullende zoekacties	11
2.8 Beoordeling methodologische kwaliteit	12
2.9 Mate van bewijs	12
2.10 Klinische en statistische heterogeniteit	15
2.11 Beschrijving conclusie	16
Hoofdstuk 3: Resultaten	17
3.1 Resultaten zoekstrategie	17
3.2 Sneeuwbalmethode	18
3.3 Beschrijving van de, op volledige tekst, geëxcludeerde onderzoeken	18
3.3 Methodologische kwaliteit	19
3.4 Karakteristieken	25
3.4.1 Type studies	25
3.4.2 Patiëntenpopulatie	25
3.4.3 Aantal patiënten	26
3.4.4 Tandpastamerken	26
3.4.5 Ingrediënten	26
3.4.6 Klinisch waarneembare verschijnselen	27
3.4.7 Diagnostische tests en uitkomstmaten	28
3.5 Heterogeniteit	28
3.6 Inhoudelijke resultaten	29

Hoofdstuk 4: Discussie	32
4.1 Beschrijven van bevindingen	32
4.2 Sterke en zwakke punten in het onderzoek	32
4.3 Aanbevelingen voor beroepspraktijk.....	33
4.4 Aanbevelingen voor vervolgonderzoek	34
Hoofdstuk 5: Conclusie	35

Literatuurlijst	
------------------------------	--

Bijlagen	
-----------------------	--

Bijlage A: Gedefinieerde begrippen.....	
Bijlage B: Gebruikte zoekstrings	
Bijlage C: Leeg beoordelingsformulier case reports	
Bijlage D: Leeg beoordelingsformulier cross-sectioneel onderzoek	
Bijlage E: Leeg beoordelingsformulier klinische trial	
Bijlage F: Aangepast evidence tabel	
Bijlage G: Onderzoeken geëxcludeerd op de volledige tekst met de reden van exclusie	
Bijlage H: Geïnccludeerde onderzoeken	
Bijlage I: Lege flowchart	
Bijlage J: Aangepaste evidence tabel interventie onderzoek (trials en cross-sectioneel).....	
Bijlage K: Aangepaste evidence tabel onderzoek naar diagnostische tests	
Bijlage L: Samenvatting van Helia Treep.....	
Bijlage M: Discussie van Helia Treep	
Bijlage N: Reflectie van Helia Treep.....	
Bijlage O: Samenvatting van Anouk Blik	
Bijlage P: Discussie van Anouk Blik	
Bijlage Q: Reflectie van Anouk Blik	
Bijlage R: Plagiaatondertekening.....	

Hoofdstuk 1: Inleiding

1.1 Achtergrondinformatie

Rond 3.000 tot 5.000 jaar voor Christus hebben de Egyptenaren voor het eerst een middel ontwikkeld om tanden en kiezen te reinigen. Dit middel bevatte aspoeder van ossenhoeven, mirre, eierschalen en puimsteen. In de tijd van de Romeinen en Grieken werden er meer schurende ingrediënten, zoals gemalen botten en schelpen, aan een poedermengsel toegevoegd, wat evenals werd gebruikt om tanden en kiezen te reinigen. Jaren later werden er ook ingrediënten toegevoegd die diende tot smaakstoffen, zoals verpulverd houtskool en schors, gevolgd door, ginseng, kruiden munt en zout (Lippert, 2013).

De substanties waarmee tanden en kiezen werden gereinigd, werden tandpoeders genoemd. In de 18e eeuw werd het gebruik van tandpoeders gangbaarder (Lippert, 2013). Gaandeweg zijn tandpoeders steeds verder ontwikkeld. In het begin van de 19^e eeuw werd glycerine toegevoegd aan de substantie om de tanden en kiezen te reinigen, wat het van tandpoeder tot tandpasta maakte. Als er gesproken wordt over tandpasta gaat het volgens Lippert (2013) over een pasta of gel wat in combinatie met een tandenborstel wordt gebruikt om de mondgezondheid en de esthetiek van tanden en kiezen te verbeteren. Tandpasta's bestaan uit complexe formuleringen met vaak meer dan twintig ingrediënten. De chemische samenstelling van tandpasta's verandert voortdurend als gevolg van concurrentie van fabrikanten, (commerciële) innovaties en wetenschappelijke ontwikkelingen (De Groot, 2017).

Tandpasta bestaat uit verschillende bestanddelen (De Groot, 2017); milde schuurmiddelen voor het verwijderen van vuil en aanslag, fluoride om het tandglazuur te versterken en tandbederf te verminderen, bevochtigingsmiddelen om waterverlies in tandpasta te voorkomen, smaakstoffen (zoals munt aroma's) voor cosmetische redenen en voor een betere smaakbeleving, zoetstoffen om de smaak van tandpasta te verbeteren, verdikkingsmiddelen of bindmiddelen om de tandpasta te stabiliseren, detergenten om schuimvorming teweeg te brengen (zoals natrium lauryl sulfaat), kleurstoffen om het uiterlijk van de tandpasta te verbeteren (zoals titanium dioxide voor witheid of kunstmatige kleurstoffen voor andere kleuren) en tot slot water, om de anorganische actieve bestanddelen en vooral de fluoride, op te lossen. Tegenwoordig is er een uitgebreid spectrum aan soorten tandpasta's beschikbaar.

Mondzorgprofessionals krijgen vaak vragen over welke tandpasta nou het beste is. Tandpasta's bevatten ingrediënten die zijn toegevoegd om specifieke problemen in de mond op te lossen. Een tandpasta kan bijvoorbeeld helpen tegen de gevoeligheid van tanden en kiezen (Krikheli et al., 2019). In het systematisch literatuuronderzoek van Soeteman et al. (2018) is er onderzoek gedaan naar het blekend effect van zogenoemde 'whitening' tandpasta's en 'reguliere' tandpasta's. In dit onderzoek werd aangetoond dat bijna alle tandpasta's die specifiek zijn ontworpen voor het bleken van tanden een gunstig effect hebben op het verminderen van extrinsieke tandoppervlak verkleuring. Dit zijn slechts twee voorbeelden van positieve effecten van tandpasta ingrediënten. In tabel 1.1 is er een overzicht te vinden van verschillende positieve effecten van tandpasta ingrediënten, namelijk de mondproblemen die deze ingrediënten mogelijk oplossen (De Groot, 2017).

Tabel 1.1: Probleem en de tandpasta ingrediënten die dienen als mogelijke oplossing

Probleem:	Ingrediënten die dienen als mogelijke oplossing:
Parodontale aandoeningen	Natuurlijke plantenextracten, etherische oliën, enzymen (lysozym, lactoperoxidase, glucoseoxidase), vitaminen, antiseptische en antibacteriële stoffen (zoals chloorhexidine, triclosan en triclosan-copolymeren), waterstofperoxide, zinkcitraat, zink chloride, en tinhoudende chloride
Slechte adem	Zink citraat en zinkchloride
Tandsteen/calculus	Natrium- of kaliumzouten van tripolyfosfaat en zinkzouten
Donkere/gele tanden ('whitening'/bleken)	Natriumpyrofosfaat, pentanatriumtrifosfaat en andere pyrofosfaten (witmakend effect), blauwe covarine (optisch effect)
Overgevoeligheid van tanden en/of kiezen	Kaliumzouten zoals kaliumcitraat en -nitraat (voor verlichting). Strontiumzouten (acetaat, chloride), tinfluoride, calciumnatriumfosfosilicaat en argininebicarbonaat in combinatie met calciumcarbonaat (afsluiting van tubuli)
Droge mond	Olijfolie, betaine en xylitol

Bron: De Groot (2017)

Naast de positieve en gewenste effecten van ingrediënten in een tandpasta kunnen er ook mogelijke bijwerkingen ontstaan die de gebruiker van de tandpasta tot last kunnen zijn, zoals te lezen in het cross-sectioneel onderzoek van Larsen et al. (2017) waarin bijwerkingen werden genoemd door aromastoffen in tandpasta. In het case report van Bourgeois en Goossens (2016) wordt er een bijwerking genoemd na het gebruik van tandpasta met het ingrediënt menthol. Ook het ingrediënt tin fluoride in tandpasta kan volgens Van Amerongen et al. (2020) een bijwerking geven. In dit systematisch literatuuronderzoek, naar de bijwerkingen van tandpasta, wordt er verder ingegaan op de mogelijke bijwerkingen door tandpasta ingrediënten.

1.2 Probleemanalyse

Wanneer een tandpasta een bijwerking veroorzaakt, zou de oorzaak van de bijwerking mogelijk onbekend kunnen zijn bij de patiënt en bij de behandelend mondzorgprofessional van de patiënt.

Wanneer er wordt gezocht naar ‘de bijwerkingen van tandpasta ingrediënten’ in verschillende wetenschappelijke databanken, zijn er meerdere onderzoeken omtrent dit onderwerp te vinden. Om dit tot een duidelijk overzicht te vormen, zijn er verschillende bronnen samengevoegd tot dit systematisch literatuuronderzoek over de mogelijke bijwerkingen van tandpasta ingrediënten. De aanleiding voor dit systematisch literatuuronderzoek, is een recentere gewenste samenvatting van onderzoeken over de mogelijke klinische bijwerkingen van tandpasta ingrediënten.

De Groot (2017) heeft eveneens een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd naar de mogelijke bijwerkingen van tandpasta ingrediënten. In het onderzoek van De Groot (2017) worden, onder andere, cheilitis en stomatitis genoemd als mogelijke klinisch zichtbare bijwerkingen van ingrediënten van tandpasta. In dit onderzoek worden bijvoorbeeld smaakstoffen zoals pepermuntolie en carvone genoemd als mogelijke oorzaak van cheilitis. Cheilitis uit zich in droge, schilferende lippen en eventuele zwelling. Stomatitis, ontsteking van de mondslijmvliezen, kan volgens dit onderzoek mogelijk ook veroorzaakt worden door de smaakstoffen in tandpasta.

Cheilitis en stomatitis zijn ongewenste klinische bijwerkingen die de gebruiker van betreffende tandpasta tot last kunnen zijn. Patiënten kunnen mogelijk lange tijd last hebben van bijwerkingen van tandpasta, waarbij onduidelijk is dat tandpasta hier de oorzaak van is. In het case report van Agarwal et al. (2012) is bijvoorbeeld te lezen dat een patiënt achttien maanden last had van stomatitis zonder dat hiervan bekend was dat de oorzaak bij de gebruikte tandpasta lag. Daaruit voorkomend is het gewenst om meer kennis te hebben over welke specifieke ingrediënten van tandpasta mogelijke klinische bijwerkingen kunnen geven, en wat deze bijwerkingen van ingrediënten in tandpasta kunnen zijn.

1.3 Onderzoeksvragen

Hoofdvraag:

‘Wat zijn de mogelijke klinisch waarneembare bijwerkingen van tandpasta ingrediënten bij volwassen patiënten?’

Om de hoofdvraag te kunnen beantwoorden zijn de volgende **deelvragen** opgesteld:

1. ‘Wat zijn mogelijke klinisch waarneembare bijwerkingen van tandpasta ingrediënten?’
2. ‘Welke specifieke ingrediënten veroorzaken mogelijke klinisch waarneembare bijwerkingen?’

1.4 Begrippen definitie

Hieronder zijn gedefinieerde begrippen uit de hoofd- en deelvragen te lezen. In bijlage A staan diverse andere begrippen gedefinieerd die eventuele onduidelijkheden kunnen geven tijdens het lezen van dit systematisch literatuuronderzoek.

Bijwerkingen: Een bijwerking is een schadelijk en/of onbedoeld effect, dat optreedt bij de toepassing van een geneesmiddel (Gootjes, 2017).

Tandpasta: Tandpasta is een pasta of gel wat in combinatie met een tandenborstel wordt gebruikt om de mondgezondheid en de esthetiek van tanden en kiezen te verbeteren (Lippert, 2013).

Ingrediënten: Bestanddeel (Van Dale, z.d.).

1.5 Doelstelling

Middels dit onderzoek wordt informatie opgedaan omtrent de mogelijke klinische bijwerkingen van ingrediënten die gebruikt worden in tandpasta.

1.6 Maatschappelijke en praktische relevantie

Het Ivorenkruis (2021) geeft het advies om elke dag gebruik te maken van een tandpasta. Deze tandpasta kan ingrediënten bevatten die, zoals eerder genoemd, mogelijke klinische bijwerkingen kunnen veroorzaken. Hieruit is op te maken dat een onderzoek hiernaar gewenst is en een maatschappelijke zowel praktische relevantie heeft. Patiënten kunnen immers last hebben van cheilitis of stomatitis zonder dat bekend is dat dit mogelijk veroorzaakt kan worden door de tandpasta die dagelijks gebruikt wordt. Dit onderzoek kan nieuwe informatie aanbieden, waar mogelijk onvoldoende kennis over is onder gebruikers van tandpasta. Mondzorgprofessionals kunnen dit onderzoek mogelijk gebruiken om advies te geven aan patiënten betreffende het gebruik van tandpasta.

1.7 Klinische relevantie

Dit onderzoek heeft ook een klinische relevantie; Dit onderzoek kan hulp bieden aan mondzorgprofessionals, wanneer patiënten last hebben van bijvoorbeeld cheilitis of stomatitis en wanneer gedacht wordt dat dit mogelijk door een tandpasta ingrediënt is ontstaan. Zo kan de oorzaak van het ziektebeeld cheilitis of stomatitis mogelijk eerder opgespoord worden.

Dit onderzoek schept mogelijk duidelijkheid betreffende klinische bijwerkingen van tandpasta, voor mondzorgprofessionals, gebruikers van tandpasta, verkopers van tandpasta en alle andere individuen die meer informatie willen hebben over dit onderwerp.

Hoofdstuk 2: Methode

2.1 Systematisch literatuuronderzoek

Middels dit systematisch literatuuronderzoek zijn meerdere onderzoeken naar de mogelijke klinische bijwerkingen van verschillende tandpasta ingrediënten gestructureerd beschreven. Er is gezocht naar onderzoeken via drie verschillende databanken. Na het gebruik van een specifieke zoekstring, zijn de resultaten van de zoekbank uitgezocht op titel, abstract en volledige tekst. De kwaliteit van de onderzoeken is gecontroleerd. Bij het controleren en uitzoeken van de onderzoeken is rekening gehouden met de opgestelde hierop volgende criteria;

2.2 In- en exclusiecriteria populatie

Voor dit systematisch literatuuronderzoek is gezocht naar onderzoeken over de klinische bijwerkingen van tandpasta ingrediënten bij volwassen patiënten. De volgende in- en exclusiecriteria zijn van toepassing op de beschreven populatie:

Inclusiecriteria:

- Patiënten met een leeftijd van 18 jaar en ouder

Exclusiecriteria:

- Patiënten met een gemelde medische aandoening, op het moment van onderzoek, anders dan veroorzaakt door een bijwerking van tandpasta
- Dierexperimenteel onderzoek

Patiënten met een leeftijd van 18 jaar en ouder zijn geïnccludeerd. Kinderen gebruiken vaak kindertandpasta wat mogelijk andere ingrediënten bevat dan een tandpasta voor volwassenen. Daarnaast zijn patiënten met een gemelde medische aandoening, anders dan veroorzaakt door een bijwerking van tandpasta, geëxcludeerd. De mondgezondheid hangt namelijk significant samen met de algemene gezondheid (Chatzopoulos et al., 2018). Daarnaast zijn dierexperimentele onderzoeken geëxcludeerd. Een dier staat namelijk niet gelijk aan de mens.

2.3 In- en exclusiecriteria studies

Voor dit systematisch literatuuronderzoek is gebruik gemaakt van wetenschappelijke onderzoeken. De volgende in- en exclusiecriteria zijn van toepassing op de gebruikte onderzoeken:

Inclusiecriteria:

- Engelstalig
- Transversaal onderzoek
- Longitudinaal onderzoek
- Randomized controlled trials (RCT)
- Controlled clinical trials (CCT)
- Case studies

Exclusiecriteria:

- Systematisch literatuuronderzoek
- Onderzoeken naar de bijwerkingen van tandpasta op celniveau (in vitro)
- Onderzoeken ouder dan 10 jaar (eerder gepubliceerd dan het jaar 2012)

Engelstalige literatuur is geïnccludeerd omdat de Engelse taal een wereldtaal betreft en veel gebruikt wordt in onderzoeken. Hierdoor kunnen de gekozen onderzoeken door zoveel mogelijk nationaliteiten gelezen worden. Daarnaast is een transversaal onderzoek (ook wel; cross-sectioneel of dwarsdoorsnedeonderzoek) geïnccludeerd, dit onderzoek wordt voornamelijk gebruikt bij beschrijvende onderzoeksproblemen. Overigens is het gebruikelijk om verbanden te leggen, wat voor dit onderzoek van toepassing is. Daarbij is een longitudinaal onderzoek (met name; cohortonderzoek) geïnccludeerd. Karakteristiek is dat een mogelijke oorzaak als uitgangspunt genomen wordt. In een cohortonderzoek wordt een patiëntenpopulatie op meerdere momenten onderzocht en worden er op meerdere momenten onderzoeksgegevens gemeten (Dassen & Keuning, 2016).

Een case studie betreft een onderzoek waarbij een specifieke situatie beschreven is, zoals een klinische bijwerking van een tandpasta ingrediënt op een patiënt. Een case studie bevat een lagere mate van bewijs doordat er mogelijk maar één patiënt of situatie beschreven is, of een kleine patiënten populatie is onderzocht op bijvoorbeeld maar één moment (Schlösser, 2008). Het is opvallend dat er voornamelijk case studies te vinden zijn over de klinische bijwerkingen van tandpasta. Case studies vormen een belangrijk onderdeel van de literatuur omdat ze vaak de eerste identificatie van bijwerkingen geven en een belangrijke bron zijn voor de detectie van zeldzame bijwerkingen (Hennequin-Hoenderdos et al., 2011). Ondanks de lagere mate van bewijs, zijn case studies, wegens hun belangrijke bijdrage, toegevoegd aan dit onderzoek (Schlösser, 2008).

Naast bovenstaande onderzoeken zijn klinische trials ook geïncludeerd. Een klinische trial betreft een onderzoek waarin meerdere groepen patiënten een bepaalde behandeling of onderzoek ondergaan. De groepen worden met elkaar vergeleken en de onderzoeksgegevens worden genoteerd. Dit kan gerandomiseerd zijn en gecontroleerd (RCT of CCT) (Dassen & Keuning, 2016). RCT en CCT onderzoeken zijn beide geïncludeerd vanwege hun hogere mate van bewijs doordat er mogelijk meer patiënten of situaties beschreven zijn.

Een systematisch literatuuronderzoek is geëxcludeerd om te voorkomen dat onderzoeken dubbel worden verwerkt, een systematisch literatuuronderzoek bestaat namelijk uit meerdere onderzoeken (De Groot, 2017). Daarnaast zijn onderzoeken waarin onderzoek wordt gedaan naar de bijwerkingen van tandpasta op celniveau (in vitro) geëxcludeerd, omdat deze bijwerking zich niet klinisch uit. Tot slot zijn onderzoeken eerder gepubliceerd dan het jaar 2012 geëxcludeerd. Recent onderzoek is belangrijk voor dit systematisch literatuuronderzoek, de samenstelling van ingrediënten in tandpasta's veranderd in de loop der tijd (Katanec et al., 2016).

2.4 PICO tabel

In Tabel 2.1 is de PICO van de hoofdvraag geformuleerd.

Tabel 2.1: PICO hoofdvraag

Patient/population (patiënten/populatie)	Volwassen patiënten
Intervention or exposure (interventie of blootstelling)	Mogelijke klinisch waarneembare bijwerkingen
Comparison (vergelijking)	-
Outcome (uitkomst)	Tandpasta ingrediënten

2.5 Zoekstrategie

Er is gezocht naar wetenschappelijke literatuur in de databanken: 'Medline via Pubmed', 'Dentistry & Oral Sciences' en 'Cochrane', door middel van een zoekstring. De zoekstring is met behulp van een bibliothecaris, van de Hogeschool Utrecht, samengesteld.

In tabel 2.2 is een synoniemen matrix te vinden van de hoofdbegrippen van de gebruikte zoekstring. De gekozen hoofdbegrippen zijn tijdens de oriëntatiefase van dit onderzoek herhaaldelijk voorbij gekomen. Met behulp van deze hoofdbegrippen werd gericht gezocht, waardoor irrelevante onderzoeken zoveel mogelijk weg vielen. De hoofdbegrippen zijn gecombineerd en tot een zoekstring gevormd. De gebruikte zoekstrings zijn in hun geheel toegevoegd in bijlage B.

Tabel 2.2: Synoniemen matrix

Hoofdbegrippen zoekstring met vertaling	Synoniemen
Toothpaste (Tandpasta) [mesh = Toothpastes]	Dentifrice
Dermatitis (Dermatitis) [mesh = Allergic Contact]	Contact dermatitis
Stomatitis (Stomatitis)	Contact stomatitis, Contact hypersensitivity stomatitis, Irritant contact stomatitis
Allergic contact (Allergische reactie)	Allergic reaction, Irritant contact, Contact hypersensitivity
Side effect (Bijwerking)	Adverse effect

Naast de zoekstring zijn er limitaties toegevoegd, namelijk 'Engelstalig' en onderzoeken van 2012-2022.

Op de databank Medline via Pubmed wordt er gebruik gemaakt van zogenoemde 'Mesh' termen. Een 'Mesh term' is een term voor een onderwerp, waaronder bijbehorende medische publicaties worden gevonden. Met het toevoegen van het '* teken' achter een woord, wordt er ook gezocht op meervouden en alle mogelijke uitgangen van hetzelfde woord.

Bij de databank 'Dentistry & Oral Sciences' wordt er geen gebruik gemaakt van 'Mesh' termen zoals bij de databank 'Medline via Pubmed'. Er wordt hier gebruik gemaakt van 'DE', wat een soortgelijke betekenis heeft, namelijk een onderwerp waaronder bijbehorende publicaties te vinden zijn. Het '* teken' heeft dezelfde betekenis als in de databank Medline via Pubmed.

De databank 'Cochrane' maakt geen gebruik van de bovengenoemde 'onderwerp termen'. Het '* teken' heeft dezelfde betekenis als in de databanken 'Medline via Pubmed' en 'Dentistry & Oral Sciences'.

De gevonden onderzoeken van de drie gebruikte databanken zijn in het programma 'Rayyan' ingevoerd. Door middel van het programma Rayyan zijn duplicaten opgespoord.

2.6 Selecteren en beoordelen van studies

Na het invoeren van de zoekstrings in de databanken zijn de uitgekomen resultaten eerst doorzocht op titel, dit is onafhankelijk gedaan door twee onderzoekers, studenten Mondzorgkunde; A. Blik en H.E.J. Treep. Na het lezen en beoordelen van de titels, onafhankelijk door de twee onderzoekers, zijn er onderzoeken overgebleven die zijn beoordeeld op de abstract, ofwel de samenvatting van bijbehorend onderzoek.

De titels zijn geïnccludeerd wanneer het bijhorend onderzoek mogelijk over de klinische bijwerkingen van tandpasta zou gaan. De titels zijn geëxcludeerd wanneer het bijhorend onderzoek niet over klinische bijwerkingen van tandpasta leek te gaan of wanneer een van de exclusiecriteria, te lezen onder kop 2.2 en 2.3, in de titel naar voren kwam. De abstract is beoordeeld door middel van de opgestelde in- en exclusie criteria te lezen onder kop 2.2 en 2.3.

Nadat er een aantal onderzoeken overbleven, geïnccludeerd op abstract, zijn deze allemaal beoordeeld op de volledige tekst van het onderzoek, door dezelfde twee onderzoekers, nogmaals onafhankelijk. De onderzoeken waarbij geen abstract beschikbaar was zijn direct beoordeeld op de volledige tekst van het onderzoek. Bij het beoordelen op de volledige tekst van het onderzoek, is nogmaals gebruik gemaakt van de opgestelde in- en exclusie criteria te lezen onder kop 2.2 en 2.3.

Bij variatie in de beoordeling van de artikelen door de twee onderzoekers, zal er eerst geprobeerd worden om tot een consensus te komen. Indien dit geen gewenst resultaat oplevert wordt er hulp ingeschakeld van een eventuele derde onderzoeker.

2.7 Aanvullende zoekacties

Door middel van aanvullende zoekacties wordt er zoveel mogelijk literatuur gevonden wat mogelijk bruikbaar is voor huidig onderzoek. Voor dit onderzoek naar de bijwerkingen van tandpasta is er gebruik gemaakt van de 'sneeuwbal methode' als aanvullende zoekactie. Bij de sneeuwbal methode worden gerefereerde en geciteerde onderzoeken uit eerder gevonden onderzoeken opgenomen in de literatuurstudie (De Wolf, 2017). Dit is onafhankelijk uitgevoerd door beide onderzoekers, waarbij de mogelijk gevonden artikelen zijn beoordeeld op basis van titel, abstract en volledige tekst.

2.8 Beoordeling methodologische kwaliteit

De onderzoeken die uiteindelijk bruikbaar oogden na het lezen van de volledige tekst zijn door de twee onderzoekers, onafhankelijk beoordeeld en gecontroleerd op kwaliteit door het invullen van de kritische beoordelingsformulieren van het Joanna Briggs Institute (Joanna Briggs Institute, z.d.). Door middel van een consensus tussen de beide onderzoekers zijn de formulieren samengevoegd tot één tabel voor de case studies, één tabel voor het cross-sectioneel onderzoek en één tabel voor de klinische trial.

Voor zowel de case studies, het cross-sectioneel onderzoek en de klinische trial zijn bijpassende klinische beoordelingsformulieren ingevuld om de kwaliteit van de onderzoeken te controleren. In bijlage C staat een leeg beoordelingsformulier van de case studies, in bijlage D een leeg beoordelingsformulier van het cross-sectioneel onderzoek en in bijlage E een leeg beoordelingsformulier van de klinische trial. De onderzoekers hebben een kwaliteitsnorm vastgesteld waarbij de onderzoeken niet meer dan twee keer een 'no' of wel nee en twee keer een 'unclear' of wel onduidelijk mochten scoren om geschikt te zijn voor deze systematische literatuurstudie.

2.9 Mate van bewijs

Ook is er een indeling van de methodologische kwaliteit van individuele studies gemaakt. De mate van bewijs is in tabel 2.3 uitgelegd. De mate van bewijs is weergegeven aan de hand van verschillende niveaus. Niveau A1, systematisch literatuuronderzoek, is niet meegenomen voor het onderzoek aangezien dit onderzoeksdesign is geëxcludeerd om te voorkomen dat onderzoeken dubbel worden verwerkt.

Tabel 2.3: Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

	Interventies	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade/bijwerkingen, etiologie, prognose
A2	Gerandomiseerd dubbelblind, vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohortonderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohortonderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohortonderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek	""	""
D	Mening van deskundigen	""	""

Bron: EBRO handleiding (Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, 2007)

2.9 Data extractie en analyse

Tijdens de data extractie werd gebruik gemaakt van twee evidence tabellen (zie tabel 2.4 en 2.5). Hierdoor wordt onderscheid gemaakt tussen interventie onderzoeken (trials en cross-sectioneel) en case studies waarin diagnostische tests worden uitgevoerd. De tabellen komen uit Evidence-based Richtlijnontwikkeling Handleiding voor werkgroep leden door Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (2007). Echter zijn de tabellen aangepast door de onderzoekers om de 'evidence' passend bij het onderzoek te maken. In bijlage F staat beschreven wat er aan tabel 2.4 en 2.5 is aangepast. De gegevens van de onderzoeken zijn overzichtelijk te vinden in tabel 2.4 en 2.5. De extractie van de onderzoeken werd door beide onderzoekers onafhankelijk uitgevoerd. Daarna hebben de onderzoekers de gegevens vergeleken, bij variatie in de tabellen is er eerst geprobeerd om tot een consensus te komen. Indien dit geen gewenst resultaat opleverde, werd er hulp ingeschakeld van een eventuele derde onderzoeker. Tot slot werden beiden tabellen, met behulp van een consensus ofwel een derde onderzoeker, samengevoegd en als één tabel in het onderzoek opgenomen.

Tabel 2.4: Aangepaste evidence tabel interventieonderzoek (trials en cross-sectioneel)

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle interventie	Interventie	Follow up	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Ingrediënt	Tandpasta merk	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie

Tabel 2.5: Aangepaste evidence tabel case studies

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle (referentietest/ gouden standaard)	Diagnostische test	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Ingrediënt	Tandpasta merk	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie

2.10 Klinische en statistische heterogeniteit

Een onderzoek kan klinisch of statistisch heterogeen zijn. Klinische heterogeniteit beschrijft de verschillen van populaties van meerdere onderzoeken of de verschillen in de behandeling van meerdere onderzoeken, zoals bijvoorbeeld verschillen in de dosering of de behandelduur. Bij statistische heterogeniteit zijn de resultaten van verschillende onderzoeken sterk uiteenlopend (Chevalier et al., 2007).

Voor dit systematisch literatuuronderzoek naar de bijwerkingen van tandpasta ingrediënten zijn de verschillen in populatie en onderzoekswijze van de onderzoeken vergeleken om een zo duidelijk mogelijk inzicht te krijgen in de mogelijke klinische heterogeniteit. De kans op klinische heterogeniteit is aanwezig, de onderzoeken zijn namelijk verschillend (case studies, cross-sectioneel onderzoek en klinische trial).

De kans op statistische heterogeniteit tussen de resultaten van de geïncludeerde onderzoeken is aanwezig. De uitkomsten van de geïncludeerde onderzoeken worden in huidig systematisch literatuuronderzoek alleen beschreven en de data wordt niet opnieuw berekend, dus er hoeft geen rekening te worden gehouden met deze statistische heterogeniteit.

Bij het omschrijven van de resultaten van dit onderzoek is rekening gehouden met de klinische heterogeniteit van dit onderzoek. Door de specifieke evidence tabellen werd de kans vergroot om de resultaten overzichtelijk te kunnen omschrijven. Hierdoor zijn er twee subgroepen ontstaan; het cross-sectioneel onderzoek samengevoegd met een klinische trial en de case studies.

2.11 Beschrijving conclusie

Na het verwerken van de overgebleven onderzoeken in de evidence tabel, werd met behulp van tabel 2.6 een conclusie getrokken op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs.

Tabel 2.6: Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs

	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoek van niveau A2
2	Één onderzoek van niveau A2 of tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoek van niveau B
3	Één onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

Bron: EBRO handleiding (Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, 2007)

Door middel van een conclusie worden de hoofd- en deelvragen beantwoord aan de hand van de EBRO handleiding (Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, 2007). De deelvragen geven samen antwoord op de hoofdvraag.

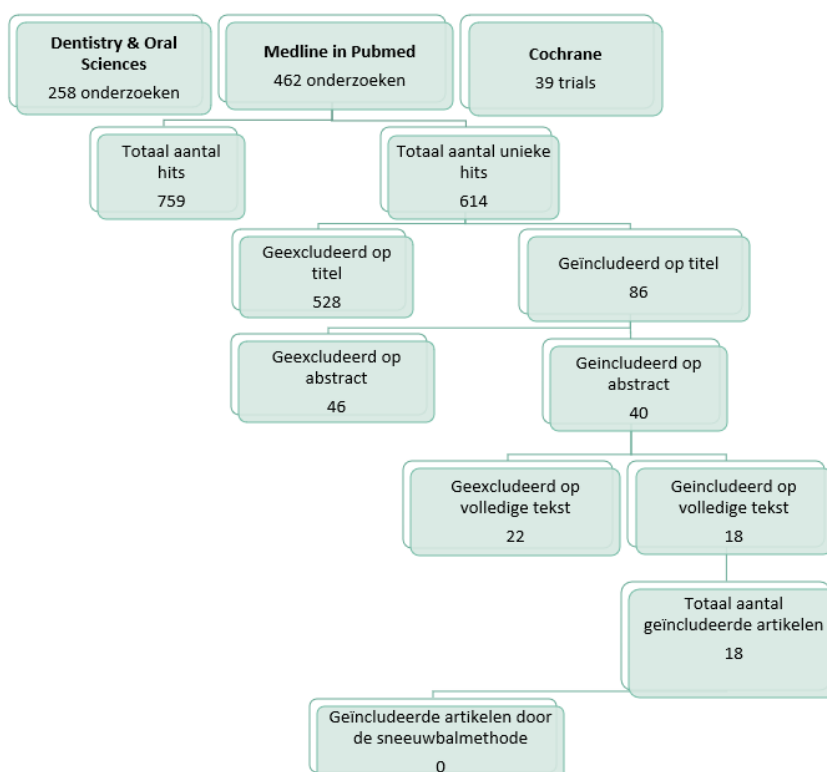
Hoofdstuk 3: Resultaten

3.1 Resultaten zoekstrategie

Na het uitvoeren van de zoekacties in de databanken Medline via Pubmed, Dentistry & Oral Sciences en Cochrane zijn de gevonden onderzoeken in het programma Rayyan ingevoerd om duplicaten op te sporen. 462 onderzoeken van Medline via Pubmed, 258 onderzoeken van Dentistry & Oral Sciences en 39 trials van Cochrane zijn samen uitgekomen op een invoer van 759 onderzoeken, waarvan 614 unieke hits na het opsporen van de duplicaten.

De onderzoeken zijn voor het verwijderen van de duplicaten, beoordeeld op titel, abstract en tot slot op de volledige tekst. Vanuit de databank Medline via Pubmed zijn er 77 onderzoeken geïnccludeerd op titel, vanuit de databank Dentistry & Oral Sciences 8 onderzoeken en vanuit de databank Cochrane 4 trials. Bij elkaar opgeteld komt dit uit op 89 onderzoeken geïnccludeerd op titel, minus drie duplicaten, waardoor het totaal aantal unieke onderzoeken geïnccludeerd op titel uitkomt op 86. Hierop volgend zijn de 86 onderzoeken beoordeeld op abstract waarna er 40 unieke onderzoeken overbleven. Uiteindelijk zijn deze onderzoeken beoordeeld op de volledige tekst waarna er 18 unieke onderzoeken overbleven.

De data extractie is verwerkt in de flowchart in figuur 3.1. In bijlage I is een lege flowchart te vinden.



Figuur: 3.1 flowchart

3.2 Sneeuwbalmethode

Door middel van de sneeuwbalmethode, beschreven onder kop 2.7, zijn de geïnccludeerde onderzoeken doorzocht op mogelijk bruikbare onderzoeken om eveneens te includeren in dit systematisch literatuuronderzoek. Hier zijn geen andere bruikbare onderzoeken uitgekomen, met als meest voorkomende exclusie redenen; veroudering of geen passende informatie over de bijwerkingen van tandpasta ingrediënten. Enkele, wel bruikbare onderzoeken, die naar voren zijn gekomen via de sneeuwbalmethode, zijn al eerder geïnccludeerd, door middel van de reguliere uitgevoerde zoekactie.

Het case report van Amaral et al. (2018) beschreef enkele patiënten met bijwerkingen van een tandpasta, doch zonder ingrediënt namen, evenals geen informatie over betreffende tandpasta. Wegens onvoldoende informatie is dit onderzoek geëxcludeerd.

3.3 Beschrijving van de, op volledige tekst, geëxcludeerde onderzoeken

Tijdens het selectieproces zijn er onderzoeken geëxcludeerd omdat zij mogelijk niet aan de inclusiecriteria voldeden of niet representatief genoeg waren. De onderzoeken zijn eerst uitgezocht op titel, vervolgens geïnccludeerd of geëxcludeerd op de abstract van het onderzoek en tot slot op de volledige tekst. In bijlage G is een overzicht te vinden van de onderzoeken die zijn geëxcludeerd op de volledige tekst met de daarbij horende redenen.

De onderzoeken van Cullinan et al. (2015), Wu en Hicks (2020), Cullinan et al. (2012), Paul et al. (2020), Heringa et al. (2016), Rihane et al. (2016), Riedle et al. (2017), Bachler et al. (2015), Bouquot et al. (2014) en Nehme et al. (2013) zijn geëxcludeerd omdat deze geen of onvoldoende informatie over de bijwerkingen van tandpasta bevatten. De onderzoeken van Brown et al. (2018), Denaxa en Arkwright (2020), Lawrence et al. (2013), Aschenbeck en Hylwa (2017) en Silva et al. (2019) zijn geëxcludeerd omdat zij kinderen hebben geïnccludeerd in het onderzoek. Het onderzoek van Cury en Tenuta (2014) is geëxcludeerd om zowel het includeren van kinderen als het niet benoemen van bijwerkingen door tandpasta, in het onderzoek. De onderzoeken van Panasoff (2016), Trokoudes en McFadden (2016) en Marinho et al. (2019) zijn onvolledig of niet volledig gepubliceerd, waardoor deze niet geïnccludeerd konden worden. Het onderzoek van Shim et al. (2012) kon niet geïnccludeerd worden omdat de deelnemers aan een medische aandoening leiden, wat niet gerelateerd is aan de bijwerkingen van tandpasta. Bij het lezen van de volledige tekst van het onderzoek van Donaldson (2019) werd duidelijk dat dit onderzoek een review betreft, waardoor het onderzoek geëxcludeerd werd. Het onderzoek van Wadia (2020) betreft een samenvatting van meerdere abstracts en geen volledig onderzoek, wat resulteerde in exclusie. Tot slot is het onderzoek van Agarwal et al. (2011), gepubliceerd in het jaartal 2011 en geherpubliceerd in een tijdschrift uit het jaartal 2012, geëxcludeerd vanwege veroudering.

3.3 Methodologische kwaliteit

In bijlage H zijn de onderzoeken voortgekomen uit het selectieproces te vinden. De uiteindelijk geselecteerde onderzoeken bestaan uit zestien case studies, één cross-sectioneel onderzoek en één klinische trial. Deze onderzoeken zijn door beide onderzoekers afzonderlijk beoordeeld op methodologische kwaliteit door middel van de beoordelingsformulieren van het Joanna Briggs Instituut (Joanna Briggs Institute, z.d.).

De resultaten van de beoordelingsformulieren voor de case reports zijn verwerkt in tabel 3.1. De resultaten van het beoordelingsformulier voor het cross-sectioneel onderzoek in tabel 3.2 en de resultaten van het beoordelingsformulier voor de klinische trial in tabel 3.3. De mate van bewijs van de onderzoeken zijn in zowel tabel 3.1 als tabel 3.2 en tabel 3.3 aangegeven in de laatste kolom.

Tabel 3.1: 'Joanna Briggs Institute critical appraisal tool' voor case studies met de mate van bewijs

	Mate van bewijs	Is er een les te halen uit het case report?	Zijn de bijwerkingen en onverwachte gebeurtenissen genoteerd en voldoende beschreven?	Is de klinische situatie van de patiënt na interventie duidelijk beschreven?	Zijn de interventies of behandelprocedures duidelijk beschreven?	Zijn de diagnostische tests of andere beoordelingsmethode en de resultaten hiervan, voldoende beschreven?	Is de klinische situatie van de patiënt op het moment van controle zo goed mogelijk beschreven?	Is de medische historie van de patiënt duidelijk beschreven en weergegeven in een chronologische volgorde?	Zijn de demografische gegevens van de patiënt voldoende beschreven?
Peters en Drummond (2013)	C	+	+	+	+	+	+	+	+
Kalman en Watsky (2021)	C	+	+	+	+	+	+	+	+
Thongprasom (2016)	C	+	+	+	+	+	+	+	+
Griggs, et al. (2019)	C	+	+	+	+	+	+	+	+
Toma, et al. (2018)	C	+	+	+	+	+	+	+	+
Pareek en Bhatt (2017)	C	+	+	+	+	+	+	+	+

Macdonald, et al. (2016)	+	+	+	+	+	+	+	+	C
Enamandram, et al. (2014)	+	+	+	+	+	+	+	+	C
Chaubal, et al. (2017)	+	-	+	+	+	+	+	+	C
Van Baelen, et al. (2016)	+	+	+	+	+	- (van één case niet)	+	+	C
Horst, et al. (2017)	+	+	+	+	+	-	+	+	C
De Groot, et al. (2017)	+	-	+	+	+	+	+	+	C
Bourgeois en Goossens (2016)	+	+	+	+	+	+	+	+	C
Van Amerongen, et al. (2020)	+	-	+	+	+	-	+	+	C
Özkaya en Kavlak Bozkurt (2013)	+	-	+	+	+	+	+	+	C
Foti, et al. (2014)	+	+	+	+	+	+	+	+	C

Legenda:

Ja	+
Nee	-
Onduidelijk	?
Niet van toepassing	n.v.t.

In alle zestien case studies zijn de demografische gegevens van de betreffende patiënt voldoende beschreven. In vier onderzoeken is de medische historie van de patiënt niet of niet voldoende beschreven, namelijk in de case studies van Chaubal et al. (2017), De Groot et al. (2016), Van Amerongen et al. (2020) en Özkaya en Kavlak Bozkurt (2013). De overige case studies bevatten voldoende beschreven medische historie van de betreffende patiënt. In alle zestien case studies is de klinische situatie van de patiënt op het moment van controle zo goed mogelijk beschreven, zijn de diagnostische tests of andere beoordelingsmethode en de resultaten hiervan voldoende beschreven en zijn de interventies of behandelprocedures duidelijk beschreven. Het onderzoek van Van Baelen et al. (2016) bestaat uit twee case reports waarbij het eerste case report de klinische situatie van de patiënt na interventie niet beschrijft. Er wordt aangegeven dat de patiënt verdere testen weigerde. In het onderzoek van Horst et al. (2017), wordt de klinische situatie van de patiënt na interventie ook niet voldoende beschreven. De overige case studies bevatten voldoende informatie over de klinische situatie van de patiënt na interventie. In alle zestien case studies zijn de bijwerkingen en onverwachte gebeurtenissen genoteerd en voldoende beschreven en is er een les te halen uit het case report. Elk case report creëert bewustzijn over een mogelijke link tussen de beschreven bijwerking en tandpasta. Alle zestien case studies behoren tot dezelfde mate van bewijs, namelijk mate van bewijs 'C', omdat het geen vergelijkend onderzoek betreft.

Tabel 3.2: 'Joanna Briggs Institute critical appraisal tool' voor cross-sectioneel onderzoek met de mate van bewijs

	Larsen, et al. (2017)
Zijn de inclusie criteria duidelijk beschreven?	+
Is het onderzoeksonderwerp en de uitvoering van het onderzoek duidelijk beschreven?	+
Zijn de blootstellingen betrouwbaar en valide gemeten?	+
Zijn de uitkomsten objectief en volgens standaard criteria gemeten?	+
Zijn er versturende factoren gevonden en beschreven?	+
Is er benoemd hoe er met eventueel versturende factoren wordt omgegaan?	+
Zijn de behandeluitkomsten betrouwbaar en valide gemeten?	+
Is er passende statistische analyse gebruikt?	+
Mate van bewijs	B
<i>Legenda:</i>	
Ja	+
Nee	-
Onduidelijk	?
Niet van toepassing	n.v.t.

In het cross-sectioneel onderzoek van Larsen et al. (2017) is de inclusiecriteria duidelijk beschreven. Er wordt in dit onderzoek onderscheid gemaakt tussen een behandelgroep van deelnemers met een medische aandoening en een behandelgroep bestaande uit deelnemers zonder deze medische aandoening. Voor dit systematisch literatuuronderzoek wordt er alleen gekeken naar de groep deelnemers zonder een medische aandoening, de gezonde deelnemer.

De blootstellingen in het cross-sectioneel onderzoek van Larsen et al. (2017) zijn bij beide behandelgroepen op dezelfde betrouwbare en valide manier gemeten. De uitkomsten zijn objectief en volgens standaard criteria (een patch test) gemeten. Ook zijn er versturende factoren gevonden, beschreven en is er vermeld hoe hier mee om is gegaan. De behandeluitkomsten zijn betrouwbaar en valide gemeten. In het cross-sectioneel onderzoek van Larsen et al. (2017) is er gebruik gemaakt van passende statistische analyse en de mate van bewijs is 'B', omdat er bij cross-sectioneel onderzoek geen randomisatie plaats vind en de onderzoekers op één moment de onderzoeksuitkomsten afnemen.

Tabel 3.3: 'Joanna Briggs Institute critical appraisal tool' voor klinische trial met de mate van bewijs

	Özden en Selcuk (2020)
Zijn de deelnemers gerandomiseerd voor de toewijzing aan behandelgroepen?	-/n.v.t.
Werd het voor de deelnemers verzwegen in wat voor behandelgroep zij zaten?	n.v.t.
Waren behandelgroepen gelijk op het moment van baseline?	+ (met uitzondering van de medische aandoening)
Waren de deelnemers geblindeerd voor de behandelmethode?	?
Waren de uitvoerders van de behandeling geblindeerd voor de behandelmethode?	?
Waren de uitkomstbeoordelaars geblindeerd voor de behandelmethode?	+
Zij de behandelgroepen hetzelfde behandeld, met uitzondering van de interventie?	+
Was de follow-up volledig en zo niet, zijn verschillen of afwijkingen in behandelgroepen betreft de follow-up onderzocht en beschreven?	+
Zijn de deelnemers beoordeeld in de behandelgroep waarin zij toegewezen waren?	+
Zijn de uitkomsten op dezelfde manier gemeten in beide behandelgroepen?	+
Zijn de uitkomsten op een betrouwbare manier gemeten?	+
Is er passende statistische analyse gebruikt?	+
Was de onderzoeksopzet geschikt en is er rekening gehouden met eventuele afwijkingen van de standaard RCT-opzet (individuele randomisatie, parallelle groepen) bij de uitvoering en analyse van de studie?	-
Mate van bewijs	B

Legenda:	
Ja	+
Nee	-
Onduidelijk	?
Niet van toepassing	n.v.t.

Het onderzoek van Özden en Selcuk (2020) betreft een prospectief gecontroleerde klinische trial. De deelnemers zijn niet gerandomiseerd voor toewijzing aan de behandelgroepen. Gezien de ene behandelgroep uit deelnemers met een medische aandoening bestond en de andere behandelgroep uit deelnemers zonder deze medische aandoening, was het randomiseren voor toewijzing aan behandelgroep niet van toepassing. Het was ook niet van toepassing dat er voor de deelnemers verzwegen werd in welke behandelgroep zij zaten, aangezien zij zichzelf er van bewust waren dat zij in de behandelgroep passend bij de medische aandoening zaten.

Beide behandelgroepen waren met uitzondering van de medische aandoening gelijk op het moment van baseline. Het is onbekend of de deelnemers, zowel de uitvoerders van de behandeling, geblindeerd waren voor de behandelmethode. De uitkomst beoordelaars waren enkel geblindeerd voor de behandelmethode. Beide behandelgroepen zijn hetzelfde behandeld. De follow-up van het onderzoek van Özden en Selcuk (2020) was onvolledig maar voldoende onderzocht en beschreven. De deelnemers zijn behandeld in de behandelgroep waarin zij onderverdeeld waren en de behandeluitkomsten zijn in beide groepen op dezelfde betrouwbare manier gemeten. Ook is er passende statistische analyse gebruikt in het onderzoek van Özden en Selcuk (2020). Het onderzoek is niet gerandomiseerd en heeft om deze reden geen standaard onderzoeksopzet voor een gerandomiseerde gecontroleerde klinische trial. De mate van bewijs van het onderzoek betreft mate 'B', aangezien er geen randomisatie heeft plaatsgevonden.

3.4 Karakteristieken

De karakteristieken van de geïnccludeerde onderzoeken zijn verwerkt in twee evidence tabellen, te vinden in de bijlagen. In bijlage J is het cross-sectioneel onderzoek en de klinische trial verwerkt. In bijlage K zijn de case studies met daarin de diagnostische tests verwerkt.

Hierop volgend zijn enkele begrippen uit de evidence tabellen toegelicht.

3.4.1 Type studies

De geïnccludeerde onderzoeken bestaan uit zestien case reports met één of meer beschreven casussen, één cross-sectioneel onderzoek en één klinische trial.

3.4.2 Patiëntenpopulatie

De gehele patiëntenpopulatie van alle geïnccludeerde onderzoeken heeft een leeftijd tussen 18 en 69 jaar oud. De deelnemers bestaan zowel uit mannen als vrouwen, met het aantal vrouwen in de meerderheid (74% vrouw en 26% man). Voor dit systematisch literatuuronderzoek is alleen gekeken naar gezonde patiënten, daarom zijn alleen de gezonde controlegroepen uit het onderzoek van Larsen et al. (2017) en het onderzoek van Özden en Selcuk (2020) meegenomen in de patiëntenpopulatie.

3.4.3 Aantal patiënten

Voor dit systematisch literatuuronderzoek is gekeken naar in totaal 95 deelnemers van de achttien verschillende geïncludeerde onderzoeken. Het cross-sectioneel onderzoek van Larsen et al. (2017) heeft in totaal 29 gezonde deelnemers en de klinische trial van Özden en Selcuk (2020) heeft in totaal 47 gezonde deelnemers. De case reports van Van Baelen et al. (2016), Horst et al. (2017) en Van Amerongen et al. (2020) bestaan uit twee casussen waarin per onderzoek twee patiënten beschreven worden. De overige dertien geïncludeerde case studies bevatten één casus beschrijving waarin per onderzoek één patiënt beschreven wordt.

3.4.4 Tandpastamerken

In een aantal onderzoeken worden specifieke tandpasta merken benoemd. De tandpasta merken die in de case studies genoemd worden zijn 'Colgate Neutrofluor 5000 Plus' in de case studie van Peters en Drummond (2012), 'Crest Pro-Health tandpasta' in de case studie van 'Enamandram et al. (2014), 'Elmex Erosion Protection' in het case report bestaande uit twee beschreven casussen, van Van Baelen et al. (2016), 'Viofluor' in de case studie van Bourgeois en Goossens (2016) en 'Sensodyne Rapid Relief tandpasta' plus 'Urtekram Aloë Vera tandpasta' in het case report van Van Amerongen et al. (2020) waarin twee casussen beschreven zijn. Het tandpastamerk 'Colgate Total' wordt twee keer genoemd, zowel in het onderzoek van Özkaya en Kavlak Bozkurt (2013) als in het onderzoek van Kalman en Watsky (2021). In de overige onderzoeken worden geen specifieke tandpasta merken genoemd.

3.4.5 Ingrediënten

In de geïncludeerde onderzoeken komen verschillende tandpasta ingrediënten naar voren als oorzaak van een mogelijke klinische bijwerking. In de klinische trial van Özden en Selcuk (2020) worden de tandpasta ingrediënten; natrium lauryl sulfaat (SLS), cocamidopropyl betaïne, propyleen glycol, aluminiumchloride hexahydraat, menthol, triclosan en titanium dioxide, genoemd als oorzaak van bijwerkingen. Het tandpasta ingrediënt 'natrium lauryl sulfaat (SLS)' wordt ook genoemd in de case studies van Thongprasom (2016), Pareek en Bhatt (2016) en Macdonald et al. (2015). Het tandpasta ingrediënt 'triclosan' wordt evenals meerdere keer genoemd, namelijk ook in de case studies van Özkaya en Kavlak Bozkurt (2013) en Kalman en Watsky (2021). Ook het hierboven genoemde tandpasta ingrediënt 'menthol' wordt nogmaals genoemd, in de case studie van Bourgeois en Goossens (2016), waarin ook het ingrediënt 'pepermuntolie' genoemd wordt. Het tandpasta ingrediënt pepermuntolie wordt ook in de case studie van Griggs et al. (2019) genoemd. In de case studie van Peters en Drummond (2012) wordt het ingrediënt 'natriumfluoride' genoemd. In de case studie van Chaubal et al. (2017) is er te lezen over een bijwerking door het tandpasta ingrediënt 'salvadora Persica'.

Horst et al. (2017) benoemen de ingrediënten ‘anethol en trans-anethol’ als oorzaak van een bijwerking, in betreffende case report met twee beschreven casussen. Dit betreft een aroma, net zoals de parfummix en de tandpasta ingrediënten ‘cassai-olie’ en ‘perubalsem’ die in het cross-sectioneel onderzoek van Larsen et al. (2017) genoemd worden. In de case studie van De Groot et al. (2016) wordt het tandpasta ingrediënt ‘olaflur (amine fluoride)’ genoemd, ditzelfde tandpasta ingrediënt (‘amine fluoride’) wordt ook in de case studie van Foti et al. (2014) genoemd. Het tandpasta ingrediënt ‘tinfluoride’ komt voor in de case studie van Enamandram et al. (2014). De tandpasta ingrediënten ‘tin’ en ‘hydroperoxiden van limoneen’ worden genoemd in het case report, met twee beschreven casussen, van Van Amerongen et al. (2020). In de case studie van Toma et al. (2018) wordt ‘tin’ eveneens genoemd als de oorzaak van een klinische bijwerking. In het case report met twee beschreven casussen van Van Baelen et al. (2016) wordt geen specifiek tandpasta ingrediënt genoemd, maar wordt alleen gesproken over het eerder genoemde tandpasta merk ‘Elmex Erosion Protection’.

3.4.6 Klinisch waarneembare verschijnselen

De meest genoemde klinisch waarneembare verschijnselen, in de geïncludeerde onderzoeken, zijn stomatitis en cheilitis. Stomatitis en andere afwijkingen van de zachte mondweefsels (met uitzondering van de lippen), komen voor in zes van de achttien onderzoeken, namelijk in de case studies van Pareek en Bhatt (2016), Macdonald et al. (2015), Chaubal et al. (2017), Toma et al. (2018) en Özkaya en Kavlak Bozkurt (2013). In het case report van Van Amerongen et al. (2020) komen er in beide casussen ook afwijkingen van de zachte mondweefsels voor.

Cheilitis en andere afwijkingen van de lippen komen in twaalf van de achttien onderzoeken voor. De onderzoeken waar cheilitis en andere afwijkingen van de lippen in genoemd worden zijn, de case studies van Thongprasom (2016), Enamandram et al. (2014), De Groot et al. (2016), Bourgeois en Goossens (2016), Kalman en Watsky (2021), Griggs et al. (2019), Toma et al. (2018), Foti et al. (2014) en Özkaya en Kavlak Bozkurt (2013). In de case reports van Horst et al (2017), Van Amerongen et al. (2020) en Van Baelen et al (2016) komen in alle beschreven casussen cheilitis of andere afwijkingen van de lippen voor.

Naast cheilitis en stomatitis komen er ook een andere genoemde bijwerking voor in de geïncludeerde onderzoeken, zoals dermatitis en netelroos. Dermatitis en andere afwijkingen van de huid komen voor in de onderzoeken van Peters en Drummond (2012), Van Baelen et al. (2016), Horst et al. (2017), Van Amerongen et al. (2020) en Özkaya en Kavlak Bozkurt (2013). In zowel een casus van het case report van Horst et al. (2017) als in een casus van het case report van Van Baelen et al. komt dermatitis voor op de hand, die betreffende patiënt gebruikt heeft, voor het poetsen van de tanden met de bijwerking gevende tandpasta. In het onderzoek van Enamandram et al. (2014) vertoonde de beschreven patiënt netelroos als bijwerking.

In het cross-sectioneel onderzoek van Larsen et al. (2017) en in de klinische trial van Özden en Selcuk (2020) zijn gezonde deelnemers getest op een aantal ingrediënten die in tandpasta te vinden zijn, de klinisch waarneembare bijwerking is in dit onderzoek een allergische reactie ter plaatse van de patch test.

De specifieke en verschillende bijwerkingen zijn te lezen in tabel 3.4 en tabel 3.5.

3.4.7 Diagnostische tests en uitkomstmaten

De patch test is de meest gebruikte diagnostische test en uitkomstmaat van de geïncludeerde onderzoeken. In bijlage A is de definitie van een 'patch test' te vinden. Vijftien van de achttien onderzoeken hebben gebruik gemaakt van de patch test.

In de case studie van Macdonald et al. (2015) is er een biopt genomen en gebruik gemaakt van microscopie. In de case studie van Enamandram et al. (2014) is er naast de patch test ook gebruik gemaakt van een priktest. Ditzelfde, de patch test en priktest, is ook gebruikt in de case studie van Chaubal et al. (2017). In de case studie van Foti et al. (2014) is er naast de patch test ook gebruik gemaakt van een ROAT-test. De definitie van een ROAT-test is te lezen in bijlage A. In de case studie van Horst et al. (2017) is er naast de patch test gebruikt gemaakt van microbiologische swabs en bloedanalyse. In de case studies van Peters en Drummond (2012) en Pareek en Bhatt (2016) waren de diagnostische test en uitkomstmaat onbekend. In de overige onderzoeken is enkel gebruikt gemaakt van de patch test.

3.5 Heterogeniteit

De onderzoeken zijn beoordeeld op heterogeniteit. Er is sprake van klinische heterogeniteit, aangezien het jaar van publicatie, herkomst van de populatie en het land van uitvoering, leeftijd en geslacht niet voldoende vergelijkbaar zijn. Het jaar van publicatie loopt sterk uiteen van 2013 tot en met 2021. De herkomst van de deelnemers en de landen van uitvoering waren onder andere; Italië, Thailand, USA, België, India en Nederland. Ook loopt de leeftijd sterk uiteen van 18 jaar tot en met 69 jaar.

Er is sprake van statistische heterogeniteit tussen de resultaten van de onderzoeken, namelijk tussen de ingrediënten en klinisch waarneembare bijwerkingen.

De ingrediënten die een klinische bijwerking veroorzaken zijn onder andere; natrium lauryl sulfaat (SLS), menthol, triclosan, tinfluoride en anethol.

De klinisch waarneembare bijwerkingen uitten zich heterogeen; cheilitis, stomatitis en dermatitis. Daarnaast uitten deze drie klinisch waarneembare bijwerkingen zich weer in verschillende klinisch waarneembare vormen; zoals dermatitis op de dominante hand en stomatitis wat zich uit in zwelling op de tong.

Tenslotte is er ook sprake geweest van klinische heterogeniteit in de soorten diagnostische tests en uitkomstmaten, de patch test werd veel gebruikt, maar daarnaast werden er ook andere testen gebruikt; biopt, ROAT-test en bloedanalyse.

Er is gebruik gemaakt van twee subgroepen om met de klinische heterogeniteit om te kunnen gaan. Door middel van twee specifieke evidence tabellen, zijn de resultaten uit twee subgroepen; het cross-sectioneel onderzoek met de klinische trial en de andere subgroep bestaande uit case studies, overzichtelijk beschreven.

3.6 Inhoudelijke resultaten

De achttien geïncludeerde onderzoeken hebben aangetoond dat verschillende tandpasta ingrediënten, mogelijk meerdere soorten bijwerkingen zouden kunnen veroorzaken. In tabel 3.6 is een overzicht te vinden van de per onderzoek genoemde tandpasta ingrediënten, gekoppeld aan de veroorzaakte bijwerking.

Tabel 3.6 Klinisch waarneembare bijwerkingen veroorzaakt door specifieke tandpasta ingrediënten

Onderzoek	Tandpasta ingrediënt(en)	Veroorzaakte bijwerking
Larsen et al. (2017)	Cassai-olie, perubalsem (parfummix/aroma)	Allergische reactie (ter plaatse van patchtest)
Peters en Drummond (2012)	Natriumfluoride	Dermatitis
Kalman en Watsky (2021)	Triclosan	Zwelling en roodheid (onderlip/bovenlip)
Thongprasom (2016)	Natrium lauryl sulfaat (SLS)	Schilferige en vervellende lippen (exfoliatieve cheilitis (EC))
Griggs et al. (2019)	Pepermuntolie	Cheilitis (schilfering en oedeem van de lippen)
Toma et al. (2018)	Tin	Lipzwelling, (angulaire) cheilitis en kleine ulcera
Pareek en Bhatt (2016)	Natrium lauryl sulfaat (SLS)	Wit-gele sublinguale en buccale ulcera omgeven door een roodachtige rand en glossitis
Foti et al. (2014)	Amine fluoroide	Cheilitis
Macdonald et al. (2015)	Natrium lauryl sulfaat (SLS)	Droge mond en pijnloze schilfering van de mond (afbladerend grijs-wit weefsel op het mondslijmvlies en de mondbodem)
Enamandram et al. (2014)	Tinfluoride	Urticaria en cheilitis
Chaubal et al. (2017)	Salvadora persica	Jeukende gingiva en erytheem
Van Baelen et al. (2016)	- (Tandpasta merk: Elmex® 'Erosion Protection')	Cheilitis en dermatitis op de rechterhand
Horst et al. (2017)	Anethol en trans-anethol (aroma)	Cheilitis met erytheem, oedeem en korstvorming van de lippen en periorale huid Cheilitis, perioraal eczeem en eczeem op de rechterhand
De Groot et al. (2016)	Olaflur (amine fluoride)	Rode en droge lippen met pijnlijke angulaire cheilitis
Bourgeois en Goossens (2016)	Pepermuntolie en Menthol	Cheilitis
Van Amerongen et al. (2020)	Tin en hydroperoxiden van limoneen	Zwellingen met kleine blaren en rode vlekken intra oraal, op de tong en korsten op de lippen Erythemateuze gingiva, en rode, schilferende huid veranderingen op en onder de lip
Özkaya en Kavlak Bozkurt (2013)	Triclosan	Roodheid op de huid en mucosa en zwelling van de lippen en tong
Özden en Selcuk (2020)	Natrium lauryl sulfaat (SLS), cocamidopropyl betaïne (CAPB), propyleen glycol, menthol, triclosan, en titanium dioxide	Allergische reactie (ter plaatse van patchtest)

Het cross-sectioneel onderzoek van Larsen et al. (2017) en de klinische trial van Özden en Selcuk (2020) zijn beide uitgevoerd om onderzoek te doen naar de uitwerking van enkele tandpasta ingrediënten op een groep deelnemers met een medische aandoening. Voor dit systematisch literatuuronderzoek is alleen gekeken naar de twee controlegroepen van beide onderzoeken, bestaande uit gezonde deelnemers, in verband met de in- en exclusiecriteria van huidig onderzoek. Er zijn patch testen uitgevoerd, waarbij een positieve uitkomst door een ingrediënt (merkbaar door zwelling of roodheid van het geteste oppervlak) duidde op een allergische reactie, ofwel ongewenste bijwerking.

Van de 29 gezonde deelnemers uit het cross-sectioneel onderzoek van Larsen et al. (2017) hebben 10 deelnemers positieve uitkomsten getoond bij de tandpasta ingrediënten; cassai olie en perubalsem, beide ingrediënten betreffen 'aroma stoffen'. Van de 47 gezonde deelnemers uit de klinische trial van Özden en Selcuk (2020) hadden 11 deelnemers positieve patch test uitkomsten, soms meerdere positieve uitkomsten per deelnemer; vier deelnemers testte positief op natrium lauryl sulfaat (SLS), twee deelnemers op cocamido-propyl betaïne, vier deelnemers op titanium dioxide, twee op propyleen glycol, vier op menthol en twee deelnemers op triclosan.

De overige onderzoeken betroffen case studies waarin diagnostische tests zijn uitgevoerd om de oorzaak van een klinisch waarneembare bijwerking te kunnen opsporen. De resultaten hiervan zijn zichtbaar in tabel 3.6, waarin de tandpasta ingrediënten staan weergegeven die volgens bijhorend onderzoek de genoemde bijwerking hebben veroorzaakt.

In het case report van Van Baelen (2016) is geen specifiek ingrediënt naar voren gekomen als oorzaak van de genoemde bijwerking. Dit kwam in één van de twee casussen door een onvolledige follow up, de patiënt weigerde verder onderzoek. In de andere casus uit het case report van Van Baelen (2016) is geen oorzakelijk allergeen geïdentificeerd. Wel is bij staking in het gebruik van de tandpasta, verbetering van de cheilitis en dermatitis opgetreden. In alle achttien geïncludeerde onderzoeken heeft bij staking van het gebruik van de tandpasta met daarin het irriterende ingrediënt of staking van de blootstelling aan het irriterende ingrediënt, verbetering van de bijwerking plaatsgevonden.

Hoofdstuk 4: Discussie

4.1 Beschrijven van bevindingen

In dit systematisch literatuuronderzoek is de volgende hoofdvraag beantwoord: ‘Wat zijn de mogelijke klinisch waarneembare bijwerkingen van tandpasta ingrediënten bij volwassen patiënten?’. De bevindingen uit dit onderzoek verduidelijken de hoofdvraag: cheilitis, stomatitis en dermatitis ontstaan mogelijk door een tandpasta waarin cassai olie, perubalsem, natrium fluoride, natrium lauryl sulfaat (SLS), pepermuntolie, menthol, tin(fluoride), aminefluoride (olaflur), salvadore persica, (trans) anethol, hydroperoxiden van limoneen, triclosan, cocamidopropyl betaïne, propyleenglycol of titaniumdioxide als ingrediënt is toegevoegd. De bevindingen van huidig onderzoek laten blijken dat er mogelijke bijwerkingen door tandpasta kunnen ontstaan. In het onderzoek (RCT) van Anderson et al. (2020) worden twee tandpasta’s onderzocht tegen dentine overgevoeligheid. De onderzoekers hebben deelnemers met een allergie voor tin fluoride en natrium fluoride geëxcludeerd, omdat deze ingrediënten in de geteste tandpasta’s zaten. Hieruit blijkt dat de onderzoekers bekend waren met de mogelijke bijwerkingen van bepaalde tandpasta ingrediënten. In overeenstemming met de bevindingen in huidig onderzoek wordt het ingrediënt natrium namelijk benoemt als mogelijk irriterend ingrediënt. In het onderzoek (review) van De Groot (2017) wordt beweerd dat tussen de 0,1% en 0,3% van de populatie allergisch zou zijn voor tandpasta. Dit kan één van de redenen zijn waarom de onderzoekers weinig beschikbare onderzoeken hebben gevonden. In het onderzoek (review) van Sahni et al. (2022) wordt beweerd dat contact dermatitis bij vrouwen twee keer meer voorkomt dan bij mannen. In huidig onderzoek komen de resultaten overeen met de bewering uit het onderzoek van Sahni et al. (2022). Biologische verschillen vertalen zich in klinische verschillen tussen vrouwen en mannen wat betreft de aanleg voor immunologische ziekten, waaronder allergische aandoeningen (Nowak-Wegrzyn et al., 2019).

4.2 Sterke en zwakke punten in het onderzoek

In het onderzoek (case report) van Lawrence et al. (2013) wordt de diagnose stomatitis door triclosan in tandpasta gesteld. Dit ingrediënt komt overeen met huidig onderzoek. Daarentegen gaat het onderzoek van Lawrence et al. (2013) over een meisje van elf jaar. Dit was een exclusiecriteria van de onderzoekers in huidig onderzoek. Doordat de onderzoekers een leeftijdsgrens hebben gesteld, ontbreekt er mogelijk nuttige informatie. In huidig onderzoek wordt er ingezoomd op de klinisch waarneembare verschijnselen. Daarentegen zijn er meerdere onderzoeken te vinden in de databanken die bijwerkingen beschrijven op celniveau (in vitro). In het onderzoek (evaluatie) van Tadin et al. (2019) wordt geconcludeerd dat natrium lauryl sulfaat (SLS) voor veranderingen zorgt in de orale epitheelcellen.

Mogelijk zouden bijwerkingen op celniveau het huidig onderzoek meer inhoud kunnen geven. Daarentegen is dit een bewuste keuze geweest van de onderzoekers, aangezien er een beperkte tijd was voor huidig onderzoek. Verder wordt in het onderzoek (cross-over studie) van Bruno et al. (2015) geconcludeerd dat tandpasta's met een lage pH-waarde zeer abrasief en cytotoxisch zijn. Dit kunnen ongewenste reacties bij patiënten veroorzaken. Het is niet alleen een tekortkoming dat in huidig onderzoek, onderzoeken op celniveau zijn geëxcludeerd, maar ook zijn er onderzoeken op abrasiviteit geëxcludeerd. Dit komt tevens doordat de zoekstring van huidig onderzoek wordt beperkt naar onder andere dermatitis en contact stomatitis. Niettemin is de zoekstring volledig opgesteld, doordat er bij de sneeuwbalmethode geen extra onderzoeken passend bij het onderzoeksdesign zijn verkregen.

In het onderzoek (review) van Loozen et al. (2013) werden case reports geëxcludeerd in verband met de lage mate van bewijs. Toch hebben de onderzoekers ervoor gekozen om in huidig onderzoek case reports te includeren, met als reden dat er weinig andere onderzoeken dan case studies, over het onderwerp waren te verkrijgen. RCT's hebben vaak een te korte follow-up om zeldzame bijwerkingen te kunnen diagnosticeren (Ge-Bu, 2020). Hierdoor kan de mate van bewijs in twijfel worden getrokken. Een sterk punt is dat de case reports in huidig onderzoek aanzienlijk zijn. In het onderzoek (RCT) van Shim et al. (2012) werden patiënten geïnccludeerd met recidiverende aften stomatitis (RAS) om de effecten van SLS vrije tandpasta en SLS bevattende tandpasta te vergelijken. Hieruit blijkt dat de duur van de ulcera en de gemiddelde pijnscore significant verminderd waren tijdens de periode met SLS vrije tandpasta. Doordat de onderzoekers in huidig onderzoek patiënten met een gemelde medische aandoening op het moment van onderzoek, anders dan veroorzaakt door een bijwerking van tandpasta, hebben geëxcludeerd, is het onderzoek van Shim et al. (2012) niet meegenomen. Dit kan gezien worden als een tekortkoming. Ook heeft het onderzoek van van Shim et al. (2012) een hoge mate van bewijs, wat het huidig onderzoek sterker kon maken.

4.3 Aanbevelingen voor beroepspraktijk

De mondzorgprofessional kan door dit onderzoek mogelijke klinische bijwerkingen van tandpasta herkennen en eventueel de patiënt doorsturen naar de huisarts voor onderzoek naar een allergische reactie op een tandpasta ingrediënt. In het onderzoek (survey) van Morgan et al. (2012) blijkt dat mondzorgprofessionals gebrek hebben aan kennis met betrekking op mondverzorgingsproducten, inclusief tandpasta. Door huidig onderzoek krijgt de mondzorgprofessional informatie verstrekt over mogelijke bijwerkingen van tandpasta ingrediënten. Door te vragen naar de tandpasta historie, met kennis van de ingrediënten, kan de mondzorgprofessional mogelijk een advies geven.

De huisarts kan door huidig onderzoek de mogelijke klinische bijwerkingen signaleren en de patiënt sneller doorsturen naar een dermatoloog voor verdere onderzoeken, zoals voor een patchtest.

De dermatoloog kan door huidig onderzoek sneller onderzoek naar tandpasta ingrediënten uitvoeren wanneer dermatitis rond de mond en/of hand zichtbaar is.

De apotheker verkrijgt door huidig onderzoek informatie over klinische bijwerkingen van tandpasta ingrediënten. In het onderzoek (survey) van Ozsın Ozler et al. (2022) wordt geconcludeerd dat apothekers niet over voldoende kennis beschikken met betrekking op de mondzorg. De apotheker kan door huidig onderzoek een andere tandpasta adviseren, zonder het ingrediënt (indien dit bekend is), wanneer de patiënt mogelijke klinische bijwerkingen ervaart.

De drogist kan door huidig onderzoek het klinische beeld van een mogelijke bijwerking van een tandpasta ingrediënt bij de klant herkennen en eventueel een andere tandpasta adviseren. Daarnaast kan de drogist de patiënt adviseren naar de huisarts te gaan.

De patiënt zelf kan door huidig onderzoek de kinische bijwerkingen herkennen. Daarnaast kan de patiënt nagaan of de situatie is veranderd na het overgaan van een andere tandpasta in die periode. Ook hoeft de patiënt hierdoor geen lange tijd met een onbekend klinisch beeld van een mogelijke tandpasta ingrediënt rond te lopen, zoals in het onderzoek (case report) van Thongprasom (2016). De patiënt liep zeven jaar met bijwerkingen van haar tandpasta rond.

4.4 Aanbevelingen voor vervolgonderzoek

Sinds 2019 wordt het ingrediënt triclosan niet meer toegepast in tandpasta's (American Dental Association, 2022). Desondanks is het nog niet officieel verboden, maar door vele onderzoeken wordt het ingrediënt triclosan in twijfel getrokken. In vele tandpasta's is het ingrediënt triclosan niet meer te vinden. In het onderzoek (review) van Weatherly en Gosse (2017) wordt beweerd dat het ingrediënt triclosan onder andere kan zorgen voor een groter risico op astma en allergieën, een lagere vruchtbaarheid en een lagere BMI. Tandpasta's met een hogere concentratie SLS zorgen ervoor dat de orale epitheliale afschilfering toeneemt. Opvallend is dat in het onderzoek (case report) van Macdonald et al. (2016) wordt beweerd dat triclosan het ingrediënt SLS onderdrukt en dus beschermt tegen de irriterende werking. Voor een eventueel vervolgonderzoek bevelen de onderzoekers aan onderzoek te doen naar de mogelijke wisselwerking tussen triclosan en SLS. In huidig onderzoek zien de onderzoekers de laatste jaren steeds meer case reports voorbij komen met een bijwerking door SLS, dit kan mogelijk te maken hebben met de verwijdering van het ingrediënt triclosan in tandpasta. Ook bevelen de onderzoekers aan om onderzoek te doen naar andere bijwerkingen dan cheilitis, stomatitis en dermatitis. Zoals eerder benoemd in het onderzoek van Bruno et al. (2015) zijn er mogelijk ook bijwerkingen op celniveau en op abrasiviteit van tandpasta.

Hoofdstuk 5: Conclusie

Om de hoofdvraag te kunnen beantwoorden wordt er eerst antwoord gegeven op de deelvragen:

1. 'Wat zijn mogelijke klinisch waarneembare bijwerkingen van tandpasta ingrediënten?'

Zie tabel 5.1 voor de uitwerking van de deelvraag.

2. 'Welke specifieke ingrediënten veroorzaken mogelijke klinisch waarneembare bijwerkingen?'

Zie tabel 5.2 voor de uitwerking van de deelvraag.

Tabel 5.1 Conclusie deelvraag 1

Deelvraag 1	<i>'Wat zijn mogelijke klinisch waarneembare bijwerkingen van tandpasta ingrediënten?'</i>
Conclusie	Er kan met voorzichtigheid geconcludeerd worden dat volgens dit systematisch literatuuronderzoek, cheilitis, stomatitis en dermatitis, klinisch waarneembare bijwerkingen van een tandpasta ingrediënt kunnen zijn.
Onderzoeken	Mate van bewijs B: (Larsen et al., 2017), (Özden & Selcuk 2020) Mate van bewijs C: (Peters & Drummond 2012), (Kalman & Watsky 2021), (Thongprasom 2016), (Griggs et al., 2019), (Toma et al., 2018), (Pareek & Bhatt 2016), (Foti et al., 2014), (Macdonald et al., 2015), (Enamandram et al., 2014), (Chaubal et al., 2017), (Van Baelen et al., 2016), (Horst et al., 2017), (De Groot et al., 2016), (Bourgeois & Goossens 2016), (Van Amerongen et al., 2020), (Özkaya & Kavlak Bozkurt 2013)
Niveau van bewijskracht	3

Tabel 5.2 Conclusie deelvraag 2

Deelvraag 2	<i>‘Welke specifieke ingrediënten veroorzaken mogelijke klinisch waarneembare bijwerkingen?’</i>
Conclusie	Door middel van dit systematisch literatuuronderzoek kan er voorzichtig geconcludeerd worden dat de tandpasta ingrediënten: cassai olie, perubalsem, natrium fluoride, natrium lauryl sulfaat (SLS), pepermuntolie, menthol, tin(fluoride), amine fluoride (olaflur), salvadore persica, (trans) anethol, hydroperoxiden van limoneen, triclosan, cocamidopropyl betaïne, propyleen glycol en titanium dioxide mogelijke klinisch waarneembare bijwerkingen kunnen veroorzaken.
Onderzoeken	Mate van bewijs B: (Larsen et al., 2017), (Özden & Selcuk 2020) Mate van bewijs C: (Peters & Drummond 2012), (Kalman & Watsky 2021), (Thongprasom 2016), (Griggs et al., 2019), (Toma et al., 2018), (Pareek & Bhatt 2016), (Foti et al., 2014), (Macdonald et al., 2015), (Enamandram et al., 2014), (Chaubal et al., 2017), (Van Baelen et al., 2016), (Horst et al., 2017), (De Groot et al., 2016), (Bourgeois & Goossens 2016), (Van Amerongen et al., 2020), (Özkaya & Kavlak Bozkurt 2013)
Niveau van bewijskracht	3

Hoofdvraag: **‘Wat zijn de mogelijke klinisch waarneembare bijwerkingen van tandpasta ingrediënten bij volwassen patiënten?’**

Er kan door middel van dit systematisch literatuuronderzoek en door de beantwoorde deelvragen voorzichtig geconcludeerd worden dat cheilitis, stomatitis en dermatitis (rondom de mond of op de dominante hand) mogelijk zouden kunnen ontstaan door een tandpasta waarin cassai olie, perubalsem, natrium fluoride, natrium lauryl sulfaat (SLS), pepermuntolie, menthol, tin(fluoride), amine fluoride (olaflur), salvadore persica, (trans) anethol, hydroperoxiden van limoneen, triclosan, cocamidopropyl betaïne, propyleen glycol of titanium dioxide als ingrediënt is toegevoegd.

Literatuurlijst

- Agarwal, S., Ajmera, N., Chatterjee, A., & Madaiah, H. (2012). An unusual plasma cell gingivitis case related to use of herbal toothpowder. *Clinical Advances in Periodontics*, 2(2), 107-112.
- Allergietesten (2019). *Dermatologisch Centrum Utrecht*. Geraadpleegd op 12 mei 2022, van <https://dcu.nu/allergie/allergietesten/>
- Almazrooa, S. A., Woo, S. B., Mawardi, H., & Treister, N. (2013). Characterization and management of exfoliative cheilitis: a single-center experience. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 116(6), e485–e489. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.08.016>
- Amaral, S. M., Miranda, A. M. M., Netto, J. D. N. S., & Pires, F. R. (2018). Contact stomatitis to toothpaste: importance of differential diagnosis. *Rav Bras Odontol*, 76, 1375.
- American Dental Association. (2022). *Toothpastes*. Geraadpleegd op 14 mei 2022, van <https://www.ada.org/resources/research/science-and-research-institute/oral-health-topics/toothpastes>
- Anderson, C. J., Kugel, G., Zou, Y., Ferrari, M., & Gerlach, R. (2020). A randomized, controlled, two-month pilot trial of stannous fluoride dentifrice versus sodium fluoride dentifrice after oxalate treatment for dentinal hypersensitivity. *Clinical Oral Investigations*, 24(11), 4043–4049. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03275-8>
- Aschenbeck, K. A., & Hylwa, S. A. (2017). Brushing your way to allergic contact dermatitis: Anethole Allergy. *Dermatitis*, 28(3), 219-220.
- Bachler, G., Von Goetz, N., & Hungerbuhler, K. (2015). Using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling for dietary risk assessment of titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles. *Nanotoxicology*, 9(3), 373-380.
- Bartakova, J., Deissova, T., Slezakova, S., Bartova, J., Petanova, J., Kuklinek, P., Fassmann, A., Borilova Linhartova, P., Dušek, L., & Izakovicova Holla, L. (2022). Association of the angiotensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphisms with recurrent aphthous stomatitis in the Czech population: case–control study. *BMC Oral Health*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02115-3>

- Bischoff, N. S., De Kok, T. M., Sijm, D. T., Van Breda, S. G., Briedé, J. J., Castenmiller, J. J., Opperhuizen, A., Chirino, Y. I., Dirven, H., Gott, D., Houdeau, E., Oomen, A. G., Poulsen, M., Rogler, G., & Van Loveren, H. (2020). Possible Adverse Effects of Food Additive E171 (Titanium Dioxide) Related to Particle Specific Human Toxicity, Including the Immune System. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 207.
<https://doi.org/10.3390/ijms22010207>
- Bouquot, J. E., Koeppen, R. G., & Haddad, Y. (2014). Oral and maxillofacial pathology. Case of the month. Toothpaste-induced mucosal etching (TIME). *Texas Dental Journal*, 131(8), 574-6.
- Bourgeois, P., & Goossens, A. (2016). Allergic contact cheilitis caused by menthol in toothpaste and throat medication: a case report. *Contact Dermatitis*, 2(75), 113-115.
- Brown, R. S., Smith, L., & Glascoe, A. L. (2018). Inflammatory reaction of the anterior dorsal tongue presumably to sodium lauryl sulfate within toothpastes: a triple case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 125(2), e17-e21.
- Bruno, M., Taddeo, F., Medeiros, I. S., Boaro, L. C. C., Moreira, M. S. N. A., Marques, M. M., & Calheiros, F. C. (2015). Relationship between toothpastes properties and patient-reported discomfort: crossover study. *Clinical Oral Investigations*, 20(3), 485–494.
<https://doi.org/10.1007/s00784-015-1539-8>
- Chatzopoulos, G. S., Cisneros, A., Sanchez, M., & Wolff, L. F. (2018). Systemic medical conditions and periodontal status in older individuals. *Special Care in Dentistry*, 38(6), 373–381.
<https://doi.org/10.1111/scd.12319>
- Chaubal, T. V., Bapat, R. A., & Bapat, P. R. (2017). Allergic contact stomatitis caused *Salvadora persica* in toothpaste. *Contact dermatitis*, 77(5), 325-326.
- Chevalier, P., Van Driel, M., & Vermeire, E. (2007). Heterogeniteit in systematische reviews en meta-analyses. *minerva*, 6(9), 150.
- Colgate total tandpasta met triclosan (2021). *Colgate*. Geraadpleegd op 17 mei 2022, van <https://www.colgate.nl/oral-health/articles/colgate-total-triclosan-safety>

- Critical-appraisal-tools - Critical Appraisal Tools. (z.d.). *Joanna Briggs Institute*. Geraadpleegd op 20 maart 2022, van <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
- Cui, R. Z., Bruce, A. J., & Rogers III, R. S. (2016). Recurrent aphthous stomatitis. *Clinics in dermatology*, 34(4), 475-481.
- Cullinan, M. P., Palmer, J. E., Carle, A. D., West, M. J., & Seymour, G. J. (2012). Long term use of triclosan toothpaste and thyroid function. *Science of the total environment*, 416, 75-79.
- Cullinan, M. P., Palmer, J. E., Carle, A. D., West, M. J., Westerman, B., & Seymour, G. J. (2015). The influence of a triclosan toothpaste on adverse events in patients with cardiovascular disease over 5-years. *Science of the Total Environment*, 508, 546-552.
- Cury, J. A., & Tenuta, L. M. A. (2014). Evidence-based recommendation on toothpaste use. *Brazilian oral research*, 28, 1-7.
- Cvikl, B., Lussi, A., & Gruber, R. (2015). The in vitro impact of toothpaste extracts on cell viability. *European journal of oral sciences*, 123(3), 179-185.
- Dassen, T. & F.M: Keuning. (2016). *Lezen en beoordelen van onderzoekspublicaties* (8ste editie). ThiemeMeulenhoff bv.
- De Groot, A. (2017). Contact Allergy to (Ingredients of) Toothpastes. *Dermatitis*, 28(2), 95–114. <https://doi.org/10.1097/der.0000000000000255>
- De Groot, A., Tupker, R., Hissink, D., & Woutersen, M. (2016). Allergic contact cheilitis caused by olaflur in toothpaste.
- Denaxa, D., & Arkwright, P. (2020). Fennel as a cause of immediate hypersensitivity to toothpaste. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*.
- De Wolf, M. J. (2017) De impact van sensibiliseren op de verzorgingsgraad in de mondzorg.
- Donaldson M. & Goodchild J.H. (2019). Chlorhexidine allergy: raising awareness about rare but potentially life-threatening reactions. *General dentistry*.
- Enamandram, M., Das, S., & Chaney, K. S. (2014). Cheilitis and urticaria associated with stannous fluoride in toothpaste. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(3), e75-e76.
- Esthetiek (z.d.). In *Van Dale*. Geraadpleegd op 24 februari 2022, van <https://www.vandale.nl/gratis-woordenboek/nederlands/betekenis/esthetiek#.YhetvejMI2w>

Foti, C., Romita, P., Ficco, D., Bonamonte, D., & Angelini, G. (2014). Allergic contact cheilitis to amine fluoride in a toothpaste. *Dermatitis*, 25(4), 209.

Ge-Bu. (2020). *Bewijskracht: gerandomiseerd of observationeel onderzoek?* ge-bu.nl. Geraadpleegd op 19 mei 2022, van <https://www.ge-bu.nl/artikel/bewijskracht-gerandomiseerd-of-observationeel-onderzoek?full>

Gootjes, D. (2017). Bijwerkingen van vaccinaties. In *Kleine kwalen bij kinderen* (pp. 66-73). Bohn Stafleu van Loghum, Houten.

Griggs, J., Almohanna, H., Ahmed, A., Ren, S., & Tosti, A. (2019). "Fresh Breath" on toothpaste: peppermint as cause of cheilitis. *Dermatitis*, 30(1), 74-75.

Heringa, M. B., Geraets, L., Van Eijkeren, J. C., Vandebriel, R. J., de Jong, W. H., & Oomen, A. G. (2016). Risk assessment of titanium dioxide nanoparticles via oral exposure, including toxicokinetic considerations. *Nanotoxicology*, 10(10), 1515-1525.

Horst, N., Leysen, J., Mellaerts, T., Lambert, J., & Aerts, O. (2017). Allergic contact cheilitis from anethole-containing toothpastes: A practical solution. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 31(8), e374-e375.

Ingrediënt (z.d.). In *Van Dale*. Geraadpleegd op 24 februari 2022, van <https://www.vandale.nl/gratis-woordenboek/nederlands/betekenis/ingredient#.YheO8ujMJPY>

Jeong, Y. K., Ku, J. K., Baik, S. H., You, J. S., Leem, D. H., & Choi, S. K. (2021). Classification of postoperative edema based on the anatomic division with mandibular third molar extraction. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*, 43(1). <https://doi.org/10.1186/s40902-021-00291-w>

Johansen, J. D., Aalto-Korte, K., Agner, T., Andersen, K. E., Bircher, A., Bruze, M., Cannavó, A., Giménez-Arnau, A., Gonçalo, M., Goossens, A., John, S. M., Lidén, C., Lindberg, M., Mahler, V., Matura, M., Rustemeyer, T., Serup, J., Spiewak, R., Thyssen, J. P., . . . Uter, W. (2015). European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*, 73(4), 195-221. <https://doi.org/10.1111/cod.12432>

- Kalman, L., Watsky, M. (2021). Allergic Contact Cheilitis and Stomatitis Due to Triclosan in Toothpaste. *Dermatitis*, 32(1), e15-e16.
- Katanec, T., Majstorovic, M., Negovetic Vranic, D., Ivic Kardum, M., & Marks, L. (2016). New toothpaste to deal with dentine hypersensitivity: double-blind randomized controlled clinical trial. *International Journal of Dental Hygiene*, 16(1), 78–84.
<https://doi.org/10.1111/idh.12231>
- Kotil, T., Akbulut, C., & Yön, N. D. (2017). The effects of titanium dioxide nanoparticles on ultrastructure of zebrafish testis (*Danio rerio*). *Micron*, 100, 38-44.
- Krikheli, N. I., Pustovoit, E. V., & Suvkova, E. I. (2019). The effectiveness of Sensodyne Instant effect toothpaste for dentin hypersensitivity treatment. *Stomatologiya*, 98(6), 22.
<https://doi.org/10.17116/stomat20199806122>
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. (2007). *Evidence-based Richtlijnontwikkeling Handleiding voor werkgroepleden*.
<https://www.huidziekten.nl/diversen/opleiding/CATDatabase/EBROhandleidingrichtlijnontwikkeling.pdf>
- Larsen, K. R., Johansen, J. D., Reibel, J., Zachariae, C., & Pedersen, A. M. L. (2017). Symptomatic oral lesions may be associated with contact allergy to substances in oral hygiene products. *Clinical Oral Investigations*, 21(8), 2543-2551.
- Lawrence, L. M., Farquharson, A., Brown, R. S., & Vatanka, H. O. (2013). Oral tissue irritants in toothpaste: a case report. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 38(1), 75-78.
- Lippert, F. (2013). An Introduction to Toothpaste - Its Purpose, History and Ingredients. *Monographs in Oral Science*, 1–14. <https://doi.org/10.1159/000350456>
- Loozen, L. D., Weir, A., Backx, F. J. G., & Moen, M. H. (2013). Het piriformis syndroom. *Sport & Geneeskunde*, (4).
- Macdonald, J. B., Tobin, C. A., & Hurley, M. Y. (2016). Oral leukoedema with mucosal desquamation caused by toothpaste containing sodium lauryl sulfate. *Cutis*, 97(1), E4-E5.

- Macri, D. (2017). Worldwide use of triclosan: Can dentistry do without this antimicrobial?. *Contemporary Clinical Dentistry*, 8(1), 7.
- Magalhães, A. C., Wiegand, A., & Buzalaf, M. A. R. (2014). Use of dentifrices to prevent erosive tooth wear: harmful or helpful? *Brazilian Oral Research*, 28(spe), 1–6.
<https://doi.org/10.1590/s1806-83242013005000035>
- Marinho R, Monteiro Chaves Filho FC, Pereira De Oliveira AL, Gomes Coutinho M, Carvalho C, Fonseca SGDC, Rodrigues Ribeiro T, Fonteles C. (2019) A clinical trial testing different essential oil-based dentifrice formulations. *Journal of dental research*, 2019, 98
- Mekkes, J. R. (z.d.-a). *Dermatitis perioralis en periorbitalis*. huidziekten.nl. Geraadpleegd op 13 mei 2022, van <https://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/dtxt/dermatitis-perioralis.htm>
- Mekkes, J. R. (z.d.-b). *Erythema (erytheem)*. huidziekten.nl. Geraadpleegd op 13 mei 2022, van <https://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/etxt/Erythema.htm>
- Morgan, M., Verkroost, S., & Hunter, L. (2012). Evidence-based prevention: a comparison of oral hygiene advice given by dental and dental care professional students. *International Journal of Dental Hygiene*, 11(2), 121–125. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5037.2012.00561.x>
- Nehme, M., Mason, S., Hughes, N., Targett, D., Parkinson, C., Tyson-Johnson, D., ... & Milleman, J. (2013). A randomized clinical study investigating the staining profile of an experimental stannous fluoride dentifrice. *American Journal of Dentistry*, 26, 32A-38A.
- Netelroos (z.d.). *UMC Utrecht*. Geraadpleegd op 13 mei 2022, van [https://www.umcutrecht.nl/nl/ziekenhuis/ziekte/netelroos#:~:text=Netelroos%20of%20g albulden%20\(de%20medische,wegtrekken%2C%20meestal%20binnen%20enkele%20uren.](https://www.umcutrecht.nl/nl/ziekenhuis/ziekte/netelroos#:~:text=Netelroos%20of%20g albulden%20(de%20medische,wegtrekken%2C%20meestal%20binnen%20enkele%20uren.)
- Nowak-Wegrzyn, A., Ellis, A., & Castells, M. (2019). Sex and allergic diseases. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 122(2), 134–135. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.12.010>
- Ofa Bamberg (2019, 29 oktober). *Medicatie*. Geraadpleegd op 24 februari 2022, van [https://www.ofa-bamberg.com/nl/kennis/therapie/medicatie/#:~:text=middelen%20met%20een%20therapeutische%20\(genezende,oogarts%20tijdens%20spreekuur%20wordt%20gebruikt](https://www.ofa-bamberg.com/nl/kennis/therapie/medicatie/#:~:text=middelen%20met%20een%20therapeutische%20(genezende,oogarts%20tijdens%20spreekuur%20wordt%20gebruikt)

- Ozden, H. K., & Selcuk, A. A. (2020). Is there a role of toothpastes in the development of recurrent aphthous stomatitis? A prospective controlled clinical trial with skin patch testing. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 131(1), 43-48.
- Özkaya, E., & Kavlak Bozkurt, P. (2013). An unusual case of triclosan-induced immunological contact urticaria. *Contact dermatitis*, 68(2), 121-123.
- Ozsın Ozler, C., Dalgara, T., Sozen Sahne, B., Yegenoglu, S., Dilek Turgut, M., Baydar, T., & Uzamis Tekciceka, M. (2022). Oral Care Habits, Awareness and Knowledge on Oral Health: A Sample of Pharmacy Students. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 9104.
<https://doi.org/10.5688/ajpe9104>
- Panasoff, J. (2016). Cheilitis caused by to mint-containing toothpastes. *Contact Dermatitis*, 75(4), 260-260.
- Pareek, M., & Bhatt, D. L. (2017). The Wrong Toothpaste and the Painful Burp. *The American Journal of Medicine*, 130(1), e19-e20.
- Paul, T. J., Taylor, T. A., & Santosh, A. B. R. (2020). The potential of saponin from Jamaica's *Blighia sapida* (ackee) as a substitute for sodium lauryl sulphate in toothpaste. *Medical Hypotheses*, 137, 109555.
- Peters, P., & Drummond, C. (2013). Perioral dermatitis from high fluoride dentifrice: a case report and review of literature. *Australian Dental Journal*, 58(3), 371-372.
- Qi, X., Lin, W., Wu, Y., Li, Q., Zhou, X., Li, H., Xiao, Q., Wang, Y., Shao, B., & Yuan, Q. (2021). CBD Promotes Oral Ulcer Healing via Inhibiting CMPK2-Mediated Inflammasome. *Journal of Dental Research*, 101(2), 206–215. <https://doi.org/10.1177/00220345211024528>
- Riedle, S., Pele, L. C., Otter, D. E., Hewitt, R. E., Singh, H., Roy, N. C., & Powell, J. J. (2017). Pro-inflammatory adjuvant properties of pigment-grade titanium dioxide particles are augmented by a genotype that potentiates interleukin 1 β processing. *Particle and fibre toxicology*, 14(1), 1-12.

- Rihane, N., Nury, T., M'rad, I., El Mir, L., Sakly, M., Amara, S., & Lizard, G. (2016). Microglial cells (BV-2) internalize titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles: toxicity and cellular responses. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(10), 9690-9699.
- Sahni, R., Tattar, R., Al-Habba, S., Ariyaratnam, S., Barry, S., Coulthard, P., Patel, N., Seoudi, N., Walton, G., Lear, J. T., Young, H., & Dave, M. (2022). A review of allergic contact dermatitis for dental professionals. *Faculty Dental Journal*, 13(1), 4–5.
<https://doi.org/10.1308/rcsfdj.2022.8>
- Sahni, R., Tattar, R., Al-Habba, S., Ariyaratnam, S., Barry, S., Coulthard, P., Patel, N., Seoudi, N., Walton, G., Lear, J. T., Young, H., & Dave, M. (2022b). A review of allergic contact dermatitis for dental professionals. *Faculty Dental Journal*, 13(1), 4–5.
<https://doi.org/10.1308/rcsfdj.2022.8>
- Schlösser, F. J., JMG van der Heijden, G., van der Graaf, Y., Moll, F. L., & Verhagen, H. J. (2008). Predictors of adverse events after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: A meta-analysis of case reports. *Journal of Medical Case Reports*, 2(1), 1-7.
- Shim, Y. J., Choi, J. H., Ahn, H. J., & Kwon, J. S. (2012). Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled clinical trial. *Oral Diseases*, 18(7), 655-660.
- Silva, M. D. A., Valadas, L. A. R., Júnior, F. J. G., De Oliveira, G. A. L., De Mello Fiallos, A. C., Neto, E. M. R., & Baptista, G. R. (2019). Perception and Adverse Effects of Patients after using Propolis-Containing Dentifrice. *Journal of Young Pharmacists*, 11(4), 421.
- Soeteman, G., Valkenburg, C., Van der Weijden, G., Van Loveren, C., Bakker, E., & Slot, D. (2017). Whitening dentifrice and tooth surface discoloration-a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Dental Hygiene*, 16(1), 24–35. <https://doi.org/10.1111/idh.12289>
- Tadin, A., Gavic, L., Govic, T., Galic, N., Zorica Vladislavic, N., & Zeljezic, D. (2019). *In vivo* evaluation of fluoride and sodium lauryl sulphate in toothpaste on buccal epithelial cells toxicity. *Acta Odontologica Scandinavica*, 77(5), 386–393.
<https://doi.org/10.1080/00016357.2019.1577988>
- Tandenpoetsen - Ivoren Kruis, de vereniging voor mondgezondheid (2021). *Ivoren Kruis*.
Geraadpleegd op 24 februari 2022, van <https://ivorenkruis.org/artikelen/tandenpoetsen/>

- Thongprasom, K. (2016). Glycerin borax treatment of exfoliative cheilitis induced by sodium lauryl sulfate: a case report. *Acta stomatologica Croatica: International journal of oral sciences and dental medicine*, 50(2), 158-161.
- Toma, N., Horst, N., Dandelooy, J., Romaen, E., Leysen, J., & Aerts, O. (2018). Contact allergy caused by stannous fluoride in toothpaste. *Contact Dermatitis*, 78(4), 304-306.
- Trokoudes D. , McFadden J. (2016) Cheilitis secondary to limonene contained in toothpaste. Contact dermatitis. *Conference: 13th congress of the european society of contact dermatitis, ESCD. United kingdom.*
- Van Amerongen, C. C., De Groot, A., Volkering, R. J., & Schuttelaar, M. L. (2020). Cheilitis caused by contact allergy to toothpaste containing stannous (tin)–two cases. *Contact Dermatitis*, 83(2), 126.
- Van Baelen, A., Kerre, S., & Goossens, A. (2016). Allergic contact cheilitis and hand dermatitis caused by a toothpaste. *Contact Dermatitis*, 74(3), 187-189.
- Wadia, R. (2020). Toothpastes and recurrent aphthous stomatitis. *British Dental Journal*, 229(12), 786-786.
- Weatherly, L. M., & Gosse, J. A. (2017). Triclosan exposure, transformation, and human health effects. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 20(8), 447–469.
<https://doi.org/10.1080/10937404.2017.1399306>
- Wu, F., & Hicks, A. L. (2020). Estimating human exposure to titanium dioxide from personal care products through a social survey approach. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 16(1), 10-16.

Bijlagen

Bijlage A: Gedefinieerde begrippen

Cheilitis: Cheilitis is een ontsteking rond het gebied van de lippen. Symptomen kunnen zijn: gevoelige en branderige lippen en getroffen patiënten kunnen socialiseren vermijden vanwege afschilfering van de lippen (Almazrooa et al., 2013).

Esthetiek: Schoonheidsleer (Van Dale, z.d.).

Stomatitis: Een ontsteking van het mondslijmvlies (Cui et al., 2016).

Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS): Een chronische multifactoriële ziekte die wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van terugkerende pijnlijke erosies of ulcera op het mondslijmvlies (Bartakova et al., 2022).

Dermatitis: Dermatitis is een inflammatoire huidaandoening die zich kan voordoen als een acute, subacute of chronische aandoening (Sahni et al., 2022).

Patch test: Richtlijn voor dermatologen die betrokken zijn bij het identificeren van het verantwoordelijke contactallergeen bij patiënten, bij wie allergische contactdermatitis of andere vormen van vertraagde overgevoeligheidsreacties worden vermoed, of om contactallergie uit te sluiten (Johansen et al., 2015).

ROAT-test: Een huidtest. De test wordt uitgevoerd als de dermatoloog een vermoeden heeft dat patiënten een allergische reactie hebben door een langere blootstelling aan een bepaald product. De test wordt twee weken in de elleboogplooi gesmeerd (Dermatologisch Centrum Utrecht, (2019)

Urticaria: “Netelroos of galbulten (de medische term is urticaria) is een huiduitslag met rode, licht gezwollen bulten en plekken die vaak heftig jeuken”(UMC Utrecht, z.d.).

Erytheem: Roodheid van de huid en/of slijmvliesen. Wanneer er druk op de plaats wordt uitgeoefend verdwijnt het tijdelijk, dit komt doordat de bloedvaten worden dichtgedrukt (Mekkes, z.d.-b).

Ulcera: Mondzweer dat gepaard gaat met hevige pijn (Qi et al., 2021).

Periorale huid: Rond de mond (Mekkes, z.d.-a).

Oedeem: Oedeem is de zwelling van een deel van het lichaam door vochtophoping in de weefsels (Jeong et al., 2021).

Bijlage B: Gebruikte zoekstrings

Voor de databank **'Medline via Pubmed'** is er gebruik gemaakt van de volgende zoekstring; ("Toothpastes"[Mesh] OR toothpaste*[Title/Abstract] OR dentifrice*[Title/Abstract]) AND (("Dermatitis, Allergic Contact"[Mesh] OR "contact hypersensitivity"[Title/Abstract] OR "Contact stomatitis"[Title/Abstract] OR "Contact hypersensitivity stomatitis"[Title/Abstract] OR "irritant contact stomatitis"[Title/Abstract] OR "contact dermatitis"[Title/Abstract] OR "allergic reaction*" [Title/Abstract]) OR ("adverse effects" [Subheading] OR "adverse effect*" [Title/Abstract] OR "side effect*" [Title/Abstract]))

Voor de databank **'Dentistry & Oral Sciences'** is er gebruik gemaakt van de volgende zoekstring; (DE "TOOTHPASTE" OR DE "DENTIFRICES" OR toothpaste* OR dentifrice*) AND (DE "CONTACT dermatitis" OR "contact allergy" OR "contact stomatitis" OR "irritant contact stomatitis" OR "contact dermatitis" OR "allerg*" OR "adverse effect*" OR "side effect*")

Voor de databank **'Cochrane'** is er gebruik gemaakt van de volgende zoekstring; (toothpaste* OR dentifrice*) AND ("contact hypersensitivity" OR "Contact stomatitis" OR "Contact hypersensitivity stomatitis" OR "irritant contact stomatitis" OR "contact dermatitis" OR "allergic reaction*" OR "allerg*" OR "Adverse effect*" OR "side effect*")

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR CASE REPORTS

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were patient's demographic characteristics clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was the patient's history clearly described and presented as a timeline?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was the post-intervention clinical condition clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were adverse events (harms) or unanticipated events identified and described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Does the case report provide takeaway lessons?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

Bijlage D: Leeg beoordelingsformulier cross-sectioneel onderzoek

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR ANALYTICAL CROSS SECTIONAL STUDIES

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the study subjects and the setting described in detail?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	NA
1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was allocation to treatment groups concealed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were treatment groups similar at the baseline?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were participants blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were outcomes measured in a reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

Bijlage F: Aangepast evidence tabel

Tabel F.1 komt uit Evidence-based Richtlijnontwikkeling Handleiding voor werkgroep leden door Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (2007). Deze tabel is een mogelijk item voor een interventieonderzoek (trials en cohort). Tabel F.2 is een aangepaste evidence tabel voor een interventieonderzoek (trials en cross-sectioneel). De eerste vijf kolommen zijn hetzelfde gebleven. Daaropvolgend zijn de kolommen tandpastamerk, ingrediënt en klinisch waarneembaar verschijnsel toegevoegd om het specifiek te maken. De laatste vijf kolommen zijn hetzelfde gebleven.

Tabel F.1: Origineel evidence tabel interventieonderzoek (trials en cohort)

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle interventie	Interventie	Followup	N (aantal patienten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie

Bron: EBRO handleiding (Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, 2007)

Tabel F.2: Aangepast evidence tabel interventieonderzoek (trials en cross-sectioneel)

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle interventie	Interventie	Follow up	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Ingrediënt	Tandpasta merk	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie

Tabel F.3 komt uit Evidence-based Richtlijnontwikkeling Handleiding voor werkgroepleden door Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (2007). Deze tabel is een mogelijk item voor een onderzoek naar diagnostische tests. Tabel F.4 is een aangepaste evidence tabel voor onderzoeken naar diagnostische tests. De eerste vijf kolommen zijn hetzelfde gebleven. Daaropvolgend zijn de kolommen tandpastamerk, ingrediënt en klinisch waarneembare verschijnselen toegevoegd om het specifiek te maken. De laatste vijf kolommen zijn hetzelfde gebleven.

Tabel F.3: Origineel evidence tabel onderzoek naar diagnostische tests

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle (referentietest/ gouden standaard)	Diagnostische test	N (aantal patienten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie

Bron: EBRO handleiding (Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, 2007)

Tabel F.4: Aangepast evidence tabel onderzoek naar case studies

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle (referentietest/ gouden standaard)	Diagnostische test	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Ingrediënt	Tandpasta merk	N (aantal patienten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie

Bijlage G: Onderzoeken geëxcludeerd op de volledige tekst met de reden van exclusie

Tabel G.1: Onderzoeken geëxcludeerd op de volledige tekst met de reden van exclusie

Titel onderzoek	APA	Reden van exclusie
<ul style="list-style-type: none"> Evidence-based recommendation on toothpaste use. 	<p>Cury, J. A., & Tenuta, L. M. A. (2014). Evidence-based recommendation on toothpaste use. <i>Brazilian oral research</i>, 28, 1-7.</p>	<p>Er komen geen bijwerkingen door tandpasta in voor, kinderen zijn geïnccludeerd in het onderzoek, het gaat vooral over fluoride</p>
<ul style="list-style-type: none"> The influence of a triclosan toothpaste on adverse events in patients with cardiovascular disease over 5-years. 	<p>Cullinan, M. P., Palmer, J. E., Carle, A. D., West, M. J., Westerman, B., & Seymour, G. J. (2015). The influence of a triclosan toothpaste on adverse events in patients with cardiovascular disease over 5-years. <i>Science of the Total Environment</i>, 508, 546-552.</p>	<p>Er komen geen bijwerkingen door tandpasta in voor</p>
<ul style="list-style-type: none"> Estimating human exposure to titanium dioxide from personal care products through a social survey approach. 	<p>Wu, F., & Hicks, A. L. (2020). Estimating human exposure to titanium dioxide from personal care products through a social survey approach. <i>Integrated Environmental Assessment and Management</i>, 16(1), 10-16.</p>	<p>Te breed onderzoek, gaat niet specifiek over de bijwerkingen van tandpasta</p>
<ul style="list-style-type: none"> Long term use of triclosan toothpaste and thyroid function. 	<p>Cullinan, M. P., Palmer, J. E., Carle, A. D., West, M. J., & Seymour, G. J. (2012). Long term use of triclosan toothpaste and thyroid function. <i>Science of the total environment</i>, 416, 75-79.</p>	<p>Er komen geen bijwerkingen door tandpasta in voor</p>
<ul style="list-style-type: none"> Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled clinical trial. 	<p>Shim, Y. J., Choi, J. H., Ahn, H. J., & Kwon, J. S. (2012). Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled clinical trial. <i>Oral Diseases</i>, 18(7), 655-660.</p>	<p>Deelnemers leiden aan een ziekte die niet direct afkomstig is van een bijwerking door tandpasta</p>
<ul style="list-style-type: none"> The potential of saponin from Jamaica's <i>Blighia sapida</i> (ackee) as a substitute for sodium lauryl sulphate in toothpaste. 	<p>Paul, T. J., Taylor, T. A., & Santosh, A. B. R. (2020). The potential of saponin from Jamaica's <i>Blighia sapida</i> (ackee) as a substitute for sodium lauryl sulphate in toothpaste. <i>Medical Hypotheses</i>, 137, 109555.</p>	<p>Het onderzoek gaat niet specifiek over de bijwerkingen van tandpasta</p>
<ul style="list-style-type: none"> Risk assessment of titanium dioxide nanoparticles via oral exposure, including toxicokinetic considerations. 	<p>Heringa, M. B., Geraets, L., Van Eijkeren, J. C., Vandebriel, R. J., De Jong, W. H., & Oomen, A. G. (2016). Risk assessment of titanium dioxide nanoparticles via oral exposure, including toxicokinetic considerations. <i>Nanotoxicology</i>, 10(10), 1515-1525.</p>	<p>Te breed onderzoek, gaat niet specifiek over de bijwerkingen van tandpasta</p>
<ul style="list-style-type: none"> Microglial cells (BV-2) internalize titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles: toxicity and cellular responses. 	<p>Rihane, N., Nury, T., M'rad, I., El Mir, L., Sakly, M., Amara, S., & Lizard, G. (2016). Microglial cells (BV-2) internalize titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles: toxicity and cellular responses. <i>Environmental Science and Pollution Research</i>, 23(10), 9690-9699.</p>	<p>Te breed onderzoek, gaat niet specifiek over de bijwerkingen van tandpasta</p>

<ul style="list-style-type: none"> Cheilitis caused by to mint-containing toothpastes. 	Panasoff, J. (2016). Cheilitis caused by to mint-containing toothpastes. <i>Contact Dermatitis</i> , 75(4), 260-260.	Onderzoek is nog niet volledig gepubliceerd
<ul style="list-style-type: none"> Pro-inflammatory adjuvant properties of pigment-grade titanium dioxide particles are augmented by a genotype that potentiates interleukin 1β processing. 	Riedle, S., Pele, L. C., Otter, D. E., Hewitt, R. E., Singh, H., Roy, N. C., & Powell, J. J. (2017). Pro-inflammatory adjuvant properties of pigment-grade titanium dioxide particles are augmented by a genotype that potentiates interleukin 1 β processing. <i>Particle and fibre toxicology</i> , 14(1), 1-12.	Te breed onderzoek, gaat niet specifiek over de bijwerkingen van tandpasta
<ul style="list-style-type: none"> Using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling for dietary risk assessment of titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles. 	Bachler, G., Von Goetz, N., & Hungerbuhler, K. (2015). Using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling for dietary risk assessment of titanium dioxide (TiO ₂) nanoparticles. <i>Nanotoxicology</i> , 9(3), 373-380.	Te breed onderzoek, gaat niet specifiek over de bijwerkingen van tandpasta
<ul style="list-style-type: none"> Fennel as a cause of immediate hypersensitivity to toothpaste. 	Denaxa, D., & Arkwright, P. (2020). Fennel as a cause of immediate hypersensitivity to toothpaste. <i>Annals of Allergy, Asthma, & Immunology</i> .	Kinderen zijn geïnccludeerd in het onderzoek
<ul style="list-style-type: none"> Oral tissue irritants in toothpaste: a case report. 	Lawrence, L. M., Farquharson, A., Brown, R. S., & Vatanka, H. O. (2013). Oral tissue irritants in toothpaste: a case report. <i>Journal of Clinical Pediatric Dentistry</i> , 38(1), 75-78.	Kinderen zijn geïnccludeerd in het onderzoek
<ul style="list-style-type: none"> Oral and maxillofacial pathology. Case of the month. Toothpaste-induced mucosal etching (TIME). 	Bouquot, J. E., Koeppen, R. G., & Haddad, Y. (2014). Oral and maxillofacial pathology. Case of the month. Toothpaste-induced mucosal etching (TIME). <i>Texas Dental Journal</i> , 131(8), 574-6.	Er komen geen bijwerkingen door tandpasta ingrediënten in voor
<ul style="list-style-type: none"> An Unusual Plasma Cell Gingivitis Case Related to Use of Herbal Toothpowder. 	Agarwal, S., Ajmera, N., Chatterjee, A., & Madaiah, H. (2011). An unusual plasma cell gingivitis case related to use of herbal toothpowder. <i>Clinical Advances in Periodontics</i> , 2(2), 107-112.	Onderzoek ouder dan 10 jaar (2011)
<ul style="list-style-type: none"> A randomized clinical study investigating the staining profile of an experimental stannous fluoride dentifrice. 	Nehme, M., Mason, S., Hughes, N., Targett, D., Parkinson, C., Tyson-Johnson, D., ... & Milleman, J. (2013). A randomized clinical study investigating the staining profile of an experimental stannous fluoride dentifrice. <i>American Journal of Dentistry</i> , 26, 32A-38A.	Gaat over aanslag en niet over bijwerkingen van tandpasta
<ul style="list-style-type: none"> Brushing Your Way to Allergic Contact Dermatitis: Anethole Allergy. 	Aschenbeck, K. A., & Hylwa, S. A. (2017). Brushing your way to allergic contact dermatitis: Anethole Allergy. <i>Dermatitis</i> , 28(3), 219-220.	Kinderen zijn geïnccludeerd in het onderzoek
<ul style="list-style-type: none"> Chlorhexidine allergy: raising awareness about rare but potentially life-threatening reactions. 	Donaldson M. & Goodchild J.H. (2019). Chlorhexidine allergy: raising awareness about rare but potentially life-threatening reactions. <i>General dentistry</i> .	Een review

<ul style="list-style-type: none"> • Toothpastes and recurrent aphthous stomatitis. 	<p>Wadia, R. (2020). Toothpastes and recurrent aphthous stomatitis. <i>British Dental Journal</i>, 229(12), 786-786.</p>	<p>Geen onderzoek, samenvatting van meerdere abstracts van onderzoeken</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Inflammatory reaction of the anterior dorsal tongue presumably to sodium lauryl sulfate within toothpastes: a triple case report. 	<p>Brown, R. S., Smith, L., & Glascoe, A. L. (2018). Inflammatory reaction of the anterior dorsal tongue presumably to sodium lauryl sulfate within toothpastes: a triple case report. <i>Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology</i>, 125(2), e17-e21.</p>	<p>Kinderen zijn geïnccludeerd in het onderzoek</p>
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Perception and Adverse Effects of Patients after using Propolis-Containing Dentifrice</u> 	<p>Silva, M. D. A., Valadas, L. A. R., Júnior, F. J. G., De Oliveira, G. A. L., de Mello Fiallos, A. C., Neto, E. M. R., ... & Baptista, G. R. (2019). Perception and Adverse Effects of Patients after using Propolis-Containing Dentifrice. <i>Journal of Young Pharmacists</i>, 11(4), 421.</p>	<p>Kinderen zijn geïnccludeerd in het onderzoek</p>
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Cheilitis secondary to limonene contained in toothpaste</u> 	<p>Trokoudes D. , McFadden J. (2016) <u>Cheilitis secondary to limonene contained in toothpaste.</u> Contact dermatitis. Conference: 13th congress of the european society of contact dermatitis, ESCD. United kingdom.</p>	<p>Onvolledig, onderzoek niet gepubliceerd (besproken op een conferentie)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • <u>A clinical trial testing different essential oil-based dentifrice formulations</u> 	<p>Marinho R, Monteiro Chaves Filho FC, Pereira De Oliveira AL, Gomes Coutinho M, Carvalho C, Fonseca SGDC, Rodrigues Ribeiro T, Fonteles C. (2019) <u>A clinical trial testing different essential oil-based dentifrice formulations.</u> <i>Journal of dental research</i>, 2019, 98</p>	<p>Onvolledig, geen onderzoek</p>

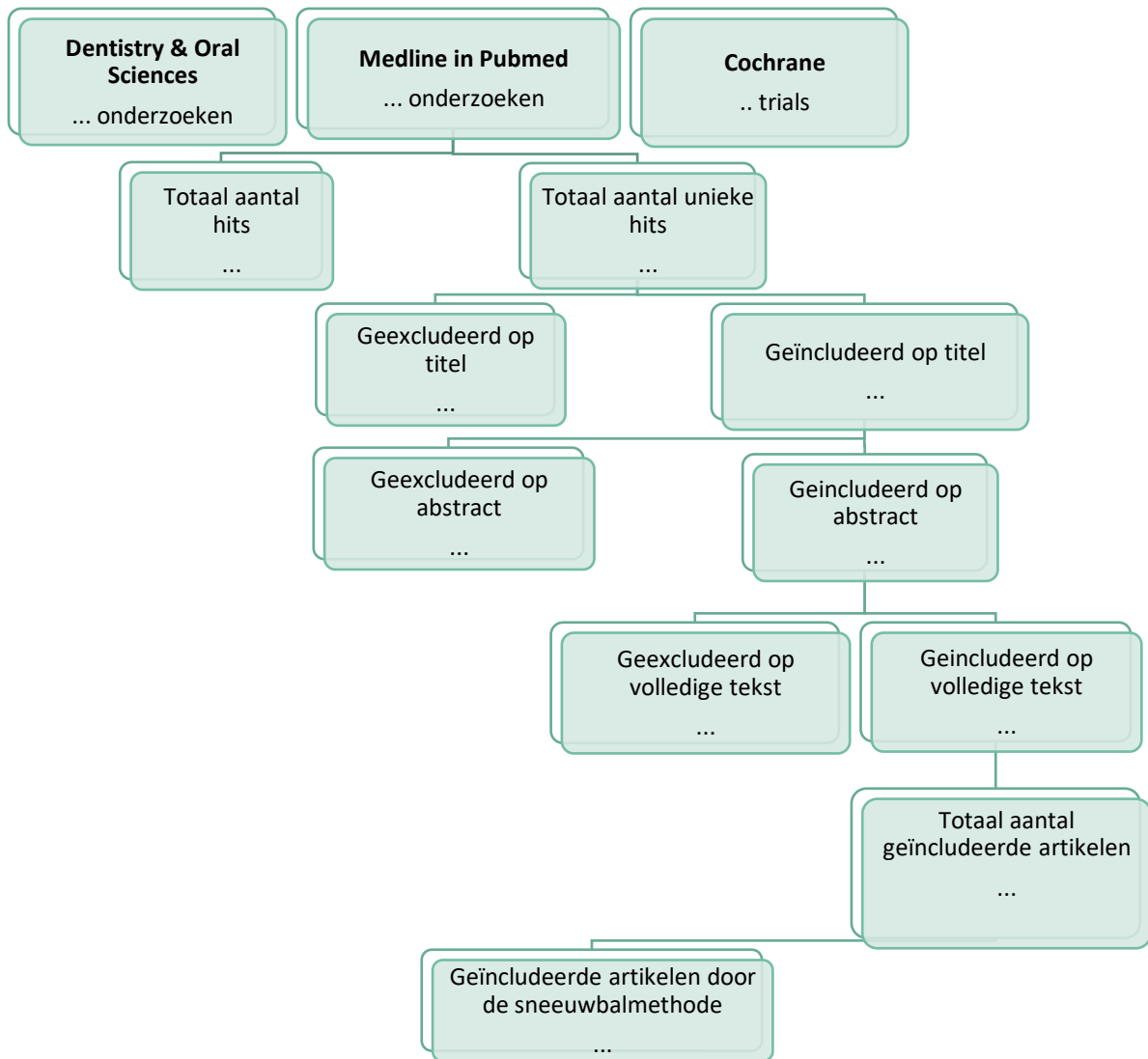
Bijlage H: Geïnccludeerde onderzoeken

Tabel H.1: Geïnccludeerde onderzoeken

	Titel	APA	Soort onderzoek
1	<u>Symptomatic oral lesions may be associated with contact allergy to substances in oral hygiene products.</u>	Larsen, K. R., Johansen, J. D., Reibel, J., Zachariae, C., & Pedersen, A. M. L. (2017). Symptomatic oral lesions may be associated with contact allergy to substances in oral hygiene products. <i>Clinical Oral Investigations</i> , 21(8), 2543-2551.	Cross-sectioneel
2	<u>Perioral dermatitis from high fluoride dentifrice: a case report and review of literature.</u>	Peters, P., & Drummond, C. (2013). Perioral dermatitis from high fluoride dentifrice: a case report and review of literature. <i>Australian Dental Journal</i> , 58(3), 371-372.	Case study
3	<u>Allergic Contact Cheilitis and Stomatitis Due to Triclosan in Toothpaste.</u>	Kalman, L., Watsky, M. (2021). Allergic Contact Cheilitis and Stomatitis Due to Triclosan in Toothpaste. <i>Dermatitis</i> , 32(1), e15-e16.	Case study
4	<u>Glycerin Borax Treatment of Exfoliative Cheilitis Induced by Sodium Lauryl Sulfate: a Case Report.</u>	Thongprasom, K. (2016). Glycerin borax treatment of exfoliative cheilitis induced by sodium lauryl sulfate: a case report. <i>Acta stomatologica Croatica: International journal of oral sciences and dental medicine</i> , 50(2), 158-161.	Case study
5	<u>"Fresh Breath" on Toothpaste: Peppermint as Cause of Cheilitis.</u>	Griggs, J., Almohanna, H., Ahmed, A., Ren, S., & Tosti, A. (2019). "Fresh Breath" on toothpaste: peppermint as cause of cheilitis. <i>Dermatitis</i> , 30(1), 74-75.	Case study
6	<u>Contact allergy caused by stannous fluoride in toothpaste.</u>	Toma, N., Horst, N., Dandelooy, J., Romaen, E., Leysen, J., & Aerts, O. (2018). Contact allergy caused by stannous fluoride in toothpaste. <i>Contact Dermatitis</i> , 78(4), 304-306.	Case study
7	<u>The Wrong Toothpaste and the Painful Burp.</u>	Pareek, M., & Bhatt, D. L. (2017). The Wrong Toothpaste and the Painful Burp. <i>The American Journal of Medicine</i> , 130(1), e19-e20.	Case study
8	<u>Allergic contact cheilitis to amine fluoride in a toothpaste.</u>	Foti, C., Romita, P., Ficco, D., Bonamonte, D., & Angelini, G. (2014). Allergic contact cheilitis to amine fluoride in a toothpaste. <i>Dermatitis</i> , 25(4), 209.	Case study
9	<u>Oral leukoedema with mucosal desquamation caused by toothpaste containing sodium lauryl sulfate.</u>	Macdonald, J. B., Tobin, C. A., & Hurley, M. Y. (2016). Oral leukoedema with mucosal desquamation caused by toothpaste containing sodium lauryl sulfate. <i>Cutis</i> , 97(1), E4-E5.	Case study

10	<u>Cheilitis and urticaria associated with stannous fluoride in toothpaste.</u>	Enamandram, M., Das, S., & Chaney, K. S. (2014). Cheilitis and urticaria associated with stannous fluoride in toothpaste. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> , 71(3), e75-e76.	Case study
11	<u>Allergic contact stomatitis caused <i>Salvadora persica</i> in toothpaste.</u>	Chaubal, T. V., Bapat, R. A., & Bapat, P. R. (2017). Allergic contact stomatitis caused <i>Salvadora persica</i> in toothpaste. <i>Contact dermatitis</i> , 77(5), 325-326.	Case study
12	<u>Allergic contact cheilitis and hand dermatitis caused by a toothpaste.</u>	Van Baelen, A., Kerre, S., & Goossens, A. (2016). Allergic contact cheilitis and hand dermatitis caused by a toothpaste. <i>Contact Dermatitis</i> , 74(3), 187-189.	Case study
13	<u>Allergic contact cheilitis from anethole-containing toothpastes: a practical solution.</u>	Horst, N., Leysen, J., Mellaerts, T., Lambert, J., & Aerts, O. (2017). Allergic contact cheilitis from anethole-containing toothpastes: A practical solution. <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV</i> , 31(8), e374-e375.	Case study
14	<u>Allergic contact cheilitis caused by olaflur in toothpaste.</u>	De Groot, A., Tupker, R., Hissink, D., & Woutersen, M. (2016). Allergic contact cheilitis caused by olaflur in toothpaste.	Case study
15	<u>Allergic contact cheilitis caused by menthol in toothpaste and throat medication: a case report.</u>	Bourgeois, P., & Goossens, A. (2016). Allergic contact cheilitis caused by menthol in toothpaste and throat medication: a case report. <i>Contact Dermatitis</i> , 2(75), 113-115.	Case study
16	<u>Cheilitis caused by contact allergy to toothpaste containing stannous (tin) - two cases.</u>	Van Amerongen, C. C., De Groot, A., Volkering, R. J., & Schuttelaar, M. L. (2020). Cheilitis caused by contact allergy to toothpaste containing stannous (tin)—two cases. <i>Contact Dermatitis</i> , 83(2), 126.	Case study
17	<u>An unusual case of triclosan-induced immunological contact urticaria.</u>	Özkaya, E., & Kavlak Bozkurt, P. (2013). An unusual case of triclosan-induced immunological contact urticaria. <i>Contact dermatitis</i> , 68(2), 121-123.	Case study
18	<u>Is there a role of toothpastes in the development of recurrent aphthous stomatitis? A prospective controlled clinical trial with skin patch testing.</u>	Ozden, H. K., & Selcuk, A. A. (2020). Is there a role of toothpastes in the development of recurrent aphthous stomatitis? A prospective controlled clinical trial with skin patch testing. <i>Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology</i> , 131(1), 43-48.	Klinische trial

Bijlage I: Lege flowchart



Figuur I.1: Lege flowchart

Bijlage J: Aangepaste evidence tabel interventie onderzoek (trials en cross-sectioneel)

Tabel J.1: Aangepaste evidence tabel interventieonderzoek (trials en cross-sectioneel)

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type studie	Mate van bewijs	Patiënten populatie	N (aantal patiënten)	Tandpasta merk	Ingrediënt	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Follow up	Interventie	Controle interventie	Uitkomst maat	Resultaten	Opmerkingen
K. R. Larsen, 2017	Cross-sectioneel	B	Leeftijd 23-73 jaar, 4 mannen en 25 vrouwen	29 gezonde deelnemers	-	Cassai-olie, perubalsem, (parfum mix/ aroma's)	Allergische reactie (ter plaatse van patch test)	Dag 2, dag 4 en dag 7	Allergische reactie op tandpasta ingrediënten doormiddel van een patch-test	Ja (alleen meegenomen)	Patch test	10 gezonde controle proefpersonen vertoonden positieve patch-test reacties op geteste allergenen. Positieve reactie op tandpasta ingrediënten: - cassai-olie - perubalsem (parfum mix/ aroma's) Follow-up toonde aan dat patiënten met positieve patch-test reacties, zijn genezen van hun symptomen na vermijden van de tandpasta ingrediënten	Daarnaast is er ook getest op diverse tandheelkundige materialen, maar die zijn niet meegenomen in dit systematisch literatuuronderzoek. Er is alleen gekeken naar de gezonde deelnemers van dit onderzoek

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type studie	Mate van bewijs	Patiënten populatie	N (aantal patiënten)	Tandpasta merk	Ingrediënt	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Follow up	Interventie	Controle interventie	Uitkomst maat	Resultaten	Opmerkingen
M.D. Hatice Kaya Ozden, 2020	Klinische trial	B	Leeftijd 18-35 jaar, 18 mannen en 29 vrouwen	47 gezonde deelnemers	-	Natrium lauryl sulfaat (SLS), cocamido-propyl betaine (CAPB), propyleen-glycol, menthol, triclosan, en titanium dioxide	Allergische reactie (ter plaatse van patch test)	Dag 2, dag 4 en dag 7	Allergische reactie op tandpasta stoffen doormiddel van een patch-test	Ja (alleen meegenomen)	Patch test	In totaal hadden 11 gezonde deelnemers positieve patch test uitkomsten, soms meerdere positieve uitkomsten per deelnemer; 4 op SLS, 2 op CAPB, 4 op titanium dioxide, 2 op propyleen glycol, 4 op menthol en 2 op triclosan.	Er is alleen gekeken naar de gezonde deelnemers van dit onderzoek

Bijlage K: Aangepaste evidence tabel onderzoek naar diagnostische tests

Tabel K.1: Aangepaste evidence tabel onderzoek naar diagnostische tests

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type studie	Mate van bewijs	Patiënten populatie	N (aantal patiënten)	Tandpasta merk	Ingrediënt	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Diagnostische test	Controle (referentietest/ gouden standaard)	Uitkomst maat	Resultaten	Opmerkingen
P. Peters, 2013	Case report	C	45 jarige vrouw	1	Colgate Neutro-fluor 5000 Plus	Natrium-fluoride	Dermatitis	Onbekend	Onbekend	Onbekend	Na vijf jaar gebruik begon de patiënt de aanwezigheid van een papulopustuleuze eruptie (dermatitis) op te merken in de periorale regio. Allergische reactie op een hoge concentratie natrium fluoride. Na het staken van de tandpasta verbeterde de situatie, maar was het niet volledig verholpen. Na medicatie van de dermatoloog verbeterde de situatie.	-
K. Thongprasom, 2016	Case report	C	19 jarige vrouw	1	Onbekend	Natrium lauryl sulfaat (SLS)	Schilferige en vervellende lippen, exfoliatieve	Patch test op SLS	-	Patch test	De patiënt had 7 jaar last van schilferige en vervellende lippen. Een patch test met de tandpasta met SLS was positief en de patiënte stopte met het gebruik ervan.	-

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle (referentietest/ gouden standaard)	Diagnostische test	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Ingrediënt	Tandpasta merk	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie
	In plaats daarvan begon ze een tandpasta te gebruiken die geen SLS bevatte. Een jaar na de behandeling van haar laesies met waterstofperoxide mondspoeling 1% en glycerine borax, werd een geleidelijke verbetering waargenomen tot naar normaal.				cheilitis (EC)							
	De patiënt werd op een ochtend wakker met pijn in de mond en lage koorts. Onderzoek identificeerde een aftenzweer op de huid als de boosdoener. Diagnose kwam uit op aften/stomatitis. De aandoening werd behandeld met acetaminophen en benzocaine zuigtabletten. Symptoom resolutie begon op de zevende dag en op	-	-	Onbekend	Wit-gele sublinguale en buccale ulcera omgeven door een roodachtige rand en glossitis	Natrium lauryl sulfaat (SLS)	Onbekend	1	31 jarige man	C	Case report	M.D. Manan Pareek, 2016

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle (referentietest/ gouden standaard)	Diagnostische test	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Ingrediënt	Tandpasta merk	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie
	<p>dag 10 waren de zweren volledig genezen.</p> <p>Een paar weken voor afgaand aan de symptomen is de patiënt gewisseld van tandpasta, naar een tandpasta met SLS.</p> <p>De patiënt heeft geen recidieven ervaren na ontwijken van een tandpasta met SLS.</p>											
	<p>In producten met hogere concentratie van SLS, neemt de incidentie van orale epitheliale afschilfering toe. Van triclosan is aangetoond dat het bescherming bied</p>	Microscopie	-	Biopsie en Microscopie	Droge mond en pijnloze schilfering van de mond. Mond-onderzoek toonde afblader-	Natrium lauryl sulfaat (SLS)	Onbekend	1	34 jarige vrouw	C	Case report	B. James Macdonald, 2015

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle (referentietest/ gouden standaard)	Diagnostische test	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Ingrediënt	Tandpasta merk	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie
	<p>tegen dit irriterende fenomeen. Interessant is dat de SLS-bevattende tandpasta die door de patiënt werd gebruikt geen triclosan bevatte.</p>				<p>end grijs-wit weefsel op het mondslijmvlies en de mondbodem aan.</p>							
		Patch test	-	Patch test en priktest	Terugkerende idiopathische urticaria en cheilitis	Tinfluoride	Crest Pro-Health tandpasta	1	55 jarige vrouw	C	Case report	B.S. Monica Enamandram, 2014

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle (referentietest/ gouden standaard)	Diagnostische test	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Ingrediënt	Tandpasta merk	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie
	Voorafgaand allergie onderzoek voor urticaria, inclusief patch testen, waren alleen mild positief voor thimerosal en parfum. Prik testen op omgevingsallergenen waren negatief. Het is mogelijk dat de aanhoudende symptomen van de patiënte te wijten waren aan een allergie voor tin. Haar blootstellingen omvatten eerdere amalgaamvullingen (die gewoonlijk kwik, zilver, koper en tin bevatten) en Crest Pro-Health tandpasta met het actieve ingrediënt tinhoudende fluoride. Na het stoppen met deze tandpasta verdwenen de episodische lipzwellen en urticaria.											

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle (referentietest/ gouden standaard)	Diagnostische test	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Ingrediënt	Tandpasta merk	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie
	<p>Houtje waarop mensen in India kauwen (ook wel de tandenborstel boom genoemd), was wel vermengd in de tandpasta.</p>	Patch test	-	Patch test en prik-test	jeukende gingiva en erytheem	Salvadora persica	Onbekend	1	28 jarige vrouw	C	Case report	T. V. Choubal, 2017

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle (referentietest/ gouden standaard)	Diagnostische test	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Ingrediënt	Tandpasta merk	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie
<p>Voor verder onderzoek wou de patiënt niet meewerken. Er was geen eindresultaat na het staken van de tandpasta.</p> <p>-----</p> <p>Oorzakelijke allergeen kon helaas niet worden geïdentificeerd.</p>	<p>Patiënt met een 1 jaar durende cheilitis en dermatitis, gekenmerkt door het branden van de lippen, en een jeukende huiduitslag op de palm van de rechterhand.</p> <p>De patiënt gaf toe dat ze veel van de pasta op haar rechterhand had gemorst tijdens het poetsen van haar tanden. Ze was begonnen met het gebruik van Elmex® 'Erosion protection' tandpasta enige tijd voordat de eruptie was begonnen. Positieve reacties van de patch test bevestigden contactallergie voor nikkel. Plaatselijke aanbreng (arm) bracht geen positieve reacties</p> <p>-----</p> <p>Patiënt gaf aan sinds 2013 last te hebben van aanhoudende cheilitis (droge lippen en lipfissuren).</p>	Patch test en plaatselijk aanbrengen	-	Patch test en plaatselijk aanbrengen	Cheilitis en dermatitis rechterhand	Onbekend	Elmex® 'Erosion Protection'	2	24 jarige vrouw en een 65 jarige vrouw	C	Case report	A. Van Baelen, 2016

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle (referentietest/ gouden standaard)	Diagnostische test	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Ingrediënt	Tandpasta merk	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie
	<p>De laesies verschenen een paar weken na het gebruik van dezelfde tandpasta als in de eerste casus.</p> <p>De patchtest bracht geen positieve reacties, de plaatselijke aanbreng wel.</p>											
Bij vijf fabrikanten van mondverzorgingsproducten (Colgate-Palmolive, Procter and Gamble, Johnson and Johnson, GABA en Henkel) bleek dat (trans-)anet- in bijna al hun	De 55-jarige vrouw leed aan cheilitis gedurende drie maanden met erytheem, oedeem en korstvorming van de lippen en periorale huid. Een intra-oraal branderig gevoel, verlies van smaak en een droge mond waren ook aanwezig. Microbiologische swabs en een bloedanalyse brachten geen afwijkingen aan het licht	Patch test	-	Patch test, Microbiologische swabs en bloedanalyse	Cheilitis met erytheem, oedeem en korstvorming van de lippen en periorale huid.	Anethol en trans-anethol (aroma)	Onbekend	2	55 jarige vrouw en een 49 jarige vrouw	C	Case report	N. Horst, 2017

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle (referentietest/ gouden standaard)	Diagnostische test	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Ingrediënt	Tandpasta merk	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie
	<p>Mondverzorgingsproduct -en aanwezig was, variërend van minder dan 100 p.p.m. (0,01%) tot 1300 p.p.m.</p>				<p>Cheilitis en perioraal eczeem, dysgeusie en een recalcitrant, dyshytisch eczeem van haar rechter (dominante) hand.</p>							

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle (referentietest/ gouden standaard)	Diagnostische test	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Ingrediënt	Tandpasta merk	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie	
													De tweede 49-jarige patiënte, presenteerde zich met een soortgelijke cheilitis en perioraal eczeem, dysgeusie en een recalcitrant, dyshytisch eczeem van haar rechter (dominante) hand, gerelateerd aan het gebruik van tandpasta. Patch tests werden uitgevoerd zoals in geval 1 en onthulden opnieuw sensibilisatie voor anethol en trans-anethol (beide). De patiënt kreeg dezelfde samengestelde tandpasta voorgeschreven als in geval 1, waarop haar handdermatitis verdween en haar perioraal eczeem aanzienlijk verbeterde, hoewel kleine terugvallen af en toe nog voorkwamen.

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle (referentietest/ gouden standaard)	Diagnostische test	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Ingrediënt	Tandpasta merk	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie
	<p>De patiënt had 9 maanden last van jeukende, rode en droge lippen met pijnlijke angulaire cheilitis.</p> <p>De metingen werden uitgevoerd op dag (D) 2, D3, en D7. Op D3 waren er positieve reacties op myroxylon-pereirae hars (+), tosylamide/formaldehyde hars (+), en de tandpasta die de patiënt het meest gebruikte, verdund tot 1% aq. (D3, ++; D7, +).De fabrikant deelde dat dit olaflur was, een amine fluoride.</p> <p>Nadat de patiënt was overgestapt op een ander merk van tandpasta, verdwenen de symptomen, hoewel ze enigszins gevoelig blijft voor irritatie van de lippen, vermoedelijk omdat ze hier snel vatbaar voor blijft.</p>	Patch test	-	Patch test	Rode en droge lippen met pijnlijke angulaire cheilitis	Olaflur (amine-fluoride)	Onbekend	1	35 jarige vrouw	C	Case report	De Groot, 2016

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle (referentietest/ gouden standaard)	Diagnostische test	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Ingrediënt	Tandpasta merk	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie
	<p>De patiënt heeft erythemateuze en schilferige lippen, die bijna continu aanwezig waren gedurende >8 jaar. De eruptie was begonnen aan beide mondhoeken, maar breidde zich geleidelijk uit naar de gehele boven- en onderlip.</p> <p>Het eczeem was uitwendig behandeld met verschillende corticosteroïden, tacrolimus, antibiotica, en antifun-medicijnen, zonder resultaat. De patiënt had een goede algemene gezondheid, en nam geen medicatie behalve het episodisch gebruik van neus- en keelsprays.</p> <p>De patch test is uitgevoerd op dag (D)2 en D4. Positieve reacties werden waargenomen op pepermuntolie 2% pet. (+ bij D2 en D4), menthol 2% pet. (+ bij D2 en</p>	Patch test	-	Patch test	Erythema-teuze en schilferige lippen met uitbreiding naar de gehele boven- en onderlip (cheilitis)	Pepermuntolie en menthol	Viofluur	1	29 jarige man	C	Case study	P. Bourgeois, 2016

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle (referentietest/ gouden standaard)	Diagnostische test	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Ingrediënt	Tandpasta merk	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie
	D4), Medica® keel spray (+? bij D2, en + bij D4, getest) en Viofluor® tandpasta, getest (+ bij D2 en D4). Het bleek dat zowel de tandpasta als het huidige gebruikte keelmedicijn menthol bevatten, er ontstond aanzienlijke verbetering na het staken van producten (tandpasta/keelspray) zonder menthol.											
Patiënt 2 werd ook getest op een cosmetica- en geurenreeks.	De eerste casus betreft een 69 jarige man met cheilitis. Hij meldde steeds terugkomende zwellingen met kleine blaren en rode vlekken intra-oraal en op zijn tong. Ook had hij korsten op zijn lippen gedurende 6 maanden. Hij gebruikte Sensodyne Rapid Relief tandpasta.	Patch test	-	Patch test	Zwellingen met kleine blaren en rode vlekken intra-oraal, op de tong en korsten	Tin en hydroperoxiden van limoneen	Senso-dyne Rapid Relief tandpasta en Urtekram Aloë Vera tandpasta	2	69 jarige man en een 62 jarige vrouw	C	Case study	C.C.A. Van Amerongen, 2020

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle (referentietest/ gouden standaard)	Diagnostische test	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Ingrediënt	Tandpasta merk	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie
	<p>Drie controle personen werden getest met Sensodyne Rapid Relief tandpasta die allen negatieve reacties vertoonden.</p> <p>38 controle personen zijn getest op tin(II)chloride 1,0% pet., twee sterk positief (++) , vijf zwak positieve (++) , drie twijfelachtige en zeven irriterende reacties gezien.</p>				<p>op zijn lippen.</p> <p>Erythemateuze gingiva. Met episodes van rode en schilferende huidveranderingen op en onder de patiënt haar lip.</p>							

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle (referentietest/ gouden standaard)	Diagnostische test	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Ingrediënt	Tandpasta merk	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie
<p>Van de 38 controles die met stannine-oxalaat 1% pet. werden getest, werd één positieve reactie gezien.</p> <p>Van deze controles werden 28 proefpersonen ook getest met tin 50% pet. en vertoonden geen positieve reacties.</p>	<p>Onderzoek van de ingrediënten van de Sensodyne Rapid Relief tandpasta kwam uit op de aanwezigheid van tinhoudende fluoride.</p> <p>Beide patiënten werden vervolgens getest met de Sensodyne Rapid Relief tandpasta in een verdunningsreeks (50%, 30%, 10%, 5%, en 3% aq.). Patiënt 1 vertoonde positieve reacties gedurende de gehele verdunningsreeks en bij patiënt 2 tot aan de 10% concentratie. Patiënt 2 werd ook getest met Urtekram Aloë vera tandpasta en vertoonde positieve reacties (+) op pure tandpasta en alle verdunningen.</p>											

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle (referentietest/ gouden standaard)	Diagnostische test	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Ingrediënt	Tandpasta merk	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie
	- De patiënt had zwelling, roodheid en jeuk van haar onderlippen en bovenlippen vanaf juli 2019, meer dan 6 maanden voor het eerste consult van deze casus studie. Op het moment van consultatie was haar voornaamste klacht een droge mond; ze had, op dat moment, ook wat aanhoudende roodheid en zwelling van haar lippen. Ze gebruikte topische hydrocortisonzalf meerdere keren per week, wat hielp bij haar lipsymptomen.	Patch test	-	Patch test	Zwelling en roodheid (onderlip/ bovenlip)	Triclosan	Colgate Total	1	65 jarige vrouw	C	Case report	L. Kalman, 2021

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle (referentietest/ gouden standaard)	Diagnostische test	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Ingrediënt	Tandpasta merk	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie
	<p>1+ reacties op kobalt en triclosan kwamen naar voren bij de 4-daagse meting. De reactie op kobalt werd niet relevant geacht, maar de patiënte werd geadviseerd deze en de reactie op triclosan te onderzoeken door haar producten te controleren (Colgate Total).</p> <p>Mond- en lippsymptomen waren bijna volledig verdwenen door het vermijden van de triclosan-bevattende tandpasta.</p>											
	-	Patch tets	-	Patch test	Cheilitis (schilfering en oedeem van de lippen)	Pepermunt-olie	Onbekend	1	25 jarige vrouw	C	Case report	B.A. Jacob Griggs, 2019

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle (referentietest/ gouden standaard)	Diagnostische test	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Ingrediënt	Tandpasta merk	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie
	bleef ze last houden van ontstekingen, vergroeiingen, en ernstige droogheid van haar lippen. De cosmeticareeks en de geurenreeks vertoonden 2+ reacties op mentha piperita olie (pepermuntolie) en kaneelalcohol op dag 5. De patiënt gaf toe elke dag tandpasta met muntsmaak te gebruiken. Na het staken van de tandpasta met muntsmaak was er aanzienlijke verbetering.											
	Patiënt met reeds bestaande chronische spontane urticaria presenteerde zich met episodes van lipzwellling, (angulaire) cheilitis, en kleine aften ulcera, vergezeld van perianale jeuk	Patch test	-	Patch test	Lipzwellling, (angulaire) cheilitis en kleine aften/ ulcera	Tin	Onbekend	1	50 jarige vrouw	C	Case report	N. Toma, 2018

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle (referentietest/ gouden standaard)	Diagnostische test	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Ingrediënt	Tandpasta merk	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie
	<p>dermatitis van het gezicht, gevolgd door een soortgelijke flexural dermatitis, kort na beroepsmatige blootstelling aan verschillende metalen. Door het lassen van metalen constructies op een kunst-tentoonstelling.</p>	<p>en milde flexural dermatitis terplaatse van de elleboogplooien, axillae en liezen. Omdat contactallergie werd vermoed, werden patch tests uitgevoerd.</p> <p>Op D2 werd slechts één positieve reactie (+) waargenomen op één van de twee tandpasta's (Sensodyne® Complete Protect-Extra Fresh).</p> <p>Op D4, werd een sterk positieve patch test reactie (++) waargenomen op tin 50% pet. Alle reacties hielden aan op D7, en er werden geen latere reacties gerapporteerd.</p> <p>Onderzoek van de eerste tandpasta toonde tinfluoride aan, terwijl de tweede natriumfluoride bevatte.</p>										

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle (referentietest/ gouden standaard)	Diagnostische test	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Ingrediënt	Tandpasta merk	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie
	Na vervanging van de tandpasta met tinfluoride door een tandpasta die natriumfluoride bevatte, verdween de dermatitis bij de patiënt en kwam niet meer terug. De chronische spontane urticaria, die al veel langer aanwezig was, loste niet op.											
	Patiënt had 1 maand last van cheilitis, gekenmerkt door intense jeuk. Onderzoek onthulde dat haar laesies 2 maanden na het gebruik van een nieuwe tandpasta verschenen. Zij vertoonde een positieve patchtest op tandpasta 3% petrolatum (2+ reactie) en een positieve ROAT-test na 4 toepassingen.	Patch en ROAT-test	Negatieve resultaten bij gezonde personen	Patch test en ROAT-test	Cheilitis	Aminofluoride	Onbekend	1	50 jarige vrouw	C	Case report	C. Foti, 2014

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle (referentietest/ gouden standaard)	Diagnostische test	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Ingrediënt	Tandpasta merk	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie
	<p>Conclusie: allergische contactdermatitis (ACD) voor aminofluoride.</p> <p>Sinds de patiënt gestart is met het gebruik van een tandpasta zonder amine fluoride, heeft zij geen terugval meer gehad van de cheilitis.</p>											
	<p>De patiënt presenteerde zich met een 5-jarige geschiedenis van jeukende roodachtige plekken op haar huid/mucosa die onmiddellijk optraden na contact met sommige zepen en cosmetica producten. Het gebruik van de tandpasta "Colgate® Total veroorzaakte onmiddellijke zwelling van haar lippen en tong, wat leidde tot ademhalingsproblemen.</p>	Patch test	Negatief bij 5 gezonde personen	Patch test	Roodheid op de huid / mucosa en zwelling lippen/tong	Triclosan	Colgate® Total	1	44 jarige vrouw	C	Case report	E. Ozkaya, 2013

Opmerkingen	Resultaten	Uitkomst maat	Controle (referentietest/ gouden standaard)	Diagnostische test	Klinisch waarneembaar verschijnsel	Ingrediënt	Tandpasta merk	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Mate van bewijs	Type studie	Eerste auteur, jaar van publicatie
	<p>antibacteriële vloeibare zeep (Protex® Ultra), bevatten triclosan in concentraties tot 0,2-0,5%.</p>	<p>De aandoening verdween binnen 6 uur met behulp van corticosteroïden en antihistaminica.</p> <p>Binnen 10-15 minuten ontstond er een ernstige urticariële reactie op triclosan.</p> <p>De patiënt werd behandeld met een intramusculaire culaire injectie van feniraminemaleaat 45,5 mg/2 ml.</p> <p>Er werden geen reacties waargenomen op D2, D3, D4, en D7. De patiënt vermeed contact met triclosan-bevattende producten. Geen nieuwe aanval trad op tijdens een follow-up van 6 weken.</p>										

Bijlage L: Samenvatting van Helia Treep

Inleiding

In tandpasta kunnen ingrediënten zitten die mogelijk klinisch waarneembare bijwerkingen kunnen veroorzaken. Door middel van huidig onderzoek wordt duidelijkheid geschapen welke tandpasta ingrediënten mogelijk klinisch waarneembare bijwerkingen kunnen veroorzaken en welke klinisch waarneembare bijwerkingen mogelijk veroorzaakt kunnen worden.

Methode

Er is een systematisch literatuur onderzoek uitgevoerd door twee studenten van de opleiding Mondzorgkunde. Er is gezocht in drie databanken; Medline via Pubmed, Dentistry & Oral Sciences en Cochrane, doormiddel van een zoekstring (met daarin termen zoals; dentifrice, contact allergy, dermatitis en stomatitis) en vooraf opgesteld in- en exclusiecriteria. Onderzoeken ouder dan 2012 zijn geëxcludeerd, evenals onderzoeken waarin de deelnemers een medische aandoening hadden, anders dan veroorzaakt door een bijwerking van tandpasta. De gevonden onderzoeken zijn geselecteerd op titel, abstract en vervolgens op de volledige tekst en uiteindelijk beoordeeld op kwaliteit.

Resultaten

Er zijn achttien geïncludeerde onderzoeken overgebleven vanuit 614 unieke hits. In twee van de achttien onderzoeken (een klinische trial en een cross-sectioneel onderzoek, mate van bewijs B) zijn er patch tests uitgevoerd op behandelgroepen, waarmee getest is op allergische reacties veroorzaakt door tandpasta ingrediënten. Voor huidig onderzoek is alleen gekeken naar de behandelgroepen met gezonde deelnemers. Meerdere deelnemers van beide onderzoeken hebben allergisch gereageerd op verschillende tandpasta ingrediënten. In overige case studies (mate van bewijs C) zijn diagnostische tests uitgevoerd om de oorzaak van een bijwerking op te kunnen sporen. Hieruit kwam naar voren dat cheilitis, stomatitis en dermatitis mogelijke klinisch waarneembare bijwerkingen kunnen zijn veroorzaakt door één of meer van de tandpasta ingrediënten; cassai olie, perubalsem, natrium fluoride, natrium lauryl sulfaat (SLS), pepermuntolie, menthol, tin(flouride), amine fluoride (olaflur), salvadore persica, (trans) anethol, hydroperoxiden van limoneen, triclosan, cocamidopropyl betaine, propyleen glycol of titanium dioxide.

Conclusie

Er kan door middel van dit onderzoek voorzichtig geconcludeerd worden dat één van de oorzaken van cheilitis, stomatitis en dermatitis een bijwerking op één van de tandpasta ingrediënten: cassai olie, perubalsem, natrium fluoride, natrium lauryl sulfaat (SLS), pepermuntolie, menthol, tin(flouride), amine fluoride (olaflur), salvadore persica, (trans) anethol, hydroperoxiden van limoneen, triclosan, cocamidopropyl betaine, propyleen glycol of titanium dioxide, zou kunnen zijn.

Bijlage M: Discussie van Helia Treep

Doormiddel van dit systematisch literatuuronderzoek is er antwoord gegeven op de hoofdvraag 'Wat zijn de mogelijke klinisch waarneembare bijwerkingen van tandpasta ingrediënten bij volwassen patiënten?'. Uit verschillende diagnostische testen, die in achttien geïnccludeerde onderzoeken (bijlage H) zijn uitgevoerd, is gebleken dat de tandpasta ingrediënten: cassai olie, perubalsem, natrium fluoride, natrium lauryl sulfaat (SLS), pepermuntolie, menthol, tin(fluoride), aminefluoride (olaflur), salvadore persica, (trans) anethol, hydroperoxiden van limoneen, triclosan, cocamidopropyl betaïne, propyleen glycol of titanium dioxide een mogelijke klinisch waarneembare bijwerking kunnen veroorzaken. Uit de zestien, voor dit onderzoek gebruikte case studies (bijlage H), kwam naar voren dat; stomatitis, cheilitis en dermatitis mogelijk, klinisch waarneembare bijwerkingen kunnen zijn, veroorzaakt door eerder genoemde tandpasta ingrediënten.

In het case report van Amaral et al. (2018) wordt vermeld dat stomatitis mogelijk door een tandpasta kan worden veroorzaakt. In ditzelfde onderzoek is geschreven over de steeds innoverende mondverzorgingsproducten en het gebruik hiervan. Door nieuwe formules en gebruikers die wisselen van tandpasta, zou een allergische reactie veroorzaakt kunnen worden, het is volgens Amaral et al. (2018) van belang dat zorgverleners zich hiervan bewust zijn.

De Groot (2017) heeft een veelomvattend systematisch literatuuronderzoek geschreven, over de mogelijke bijwerkingen van tandpasta ingrediënten. In het onderzoek van De Groot (2017) zijn meer geïnccludeerde onderzoeken te vinden dan in dit systematisch literatuuronderzoek. Een mogelijke aanleiding voor het groter aantal geïnccludeerde onderzoeken in het onderzoek van De Groot (2017), kan voortkomen uit de limitaties die zijn gesteld aan de publicatiejaren van de onderzoeken. Huidig systematisch literatuuronderzoek bevat een limitatie waarbij de geïnccludeerde onderzoeken niet eerder gepubliceerd mogen zijn dan het jaartal 2012, om recente literatuur te kunnen gebruiken. In het onderzoek van De Groot (2017) zijn onderzoeken vanaf het jaartal 1900 meegenomen. Ondanks de innovaties van tandpasta formules, zoals aangegeven in het onderzoek van Amaral et al. (2018), is het interessant en van waarde om meerdere casussen omtrent bijwerkingen door ingrediënten van een tandpasta, in onderzoek hierover mee te kunnen nemen. Desondanks hebben de onderzoekers van huidig systematisch literatuuronderzoek ervoor gekozen om recente literatuur te gebruiken, mede vanwege de innoverende tandpasta formules en mogelijk nieuw toegevoegde ingrediënten. In het systematisch literatuuronderzoek van De Groot (2017) worden zowel de tandpasta ingrediënten; cassai olie, perubalsem, natrium fluoride (sodium fluoride), natrium lauryl sulfaat (sodium lauryl sulfaat), pepermuntolie, menthol, tin(fluoride), amine fluoride (olaflur), anethol, triclosan, cocamidopropyl betaïne, propyleen glycol of titanium dioxide als de klinisch waarneembare bijwerkingen stomatitis, cheilitis en dermatitis genoemd.

De gelijkenissen tussen de uitkomsten van het systematisch literatuuronderzoek van De Groot (2017) en huidig systematisch literatuur onderzoek, dragen bij aan een bevestiging van de verwachtingen, waar de onderzoekers voor aanvang van dit systematisch literatuuronderzoek over beschikten. De meerwaarde van huidig systematisch literatuuronderzoek ten opzichte van het systematisch literatuur onderzoek van De Groot (2017) is de toevoeging van recentere literatuur in huidig onderzoek. De uitkomst van het onderzoek is hierdoor passend bij de tijd waarin het onderzoek is uitgevoerd.

Gezien de persoonlijke ervaring van de onderzoekers betreft cheilitis en stomatitis veroorzaakt door een tandpasta, is er vanaf het begin een grote verwachting geweest dat tandpasta ingrediënten, voornamelijk de ingrediënten die tot aroma dienen, mogelijk de bijwerking cheilitis of stomatitis kunnen veroorzaken. Deze verwachting is door huidig onderzoek bevestigd en er is duidelijk geworden dat er naast ingrediënten die tot aroma dienen zoals menthol en pepermuntolie, diverse andere ingrediënten mogelijk een bijwerking kunnen veroorzaken.

Het ingrediënt triclosan, wat in tandpasta kan worden gebruikt, is sinds september 2016 verboden in producten voor consumenten, in de Verenigde Staten door de 'Food and Drug administration' (FDA). (Macri 2017). Volgens het onderzoek van Macri (2017), zijn er aanwijzingen dat triclosan het testosteronniveau aanzienlijk kan verlagen en kan worden geassocieerd met een verhoogd Body Mass Index (BMI). Ook vermeld Macri (2017) dat triclosan zich na verloop van tijd kan ophopen in het lichaam en kan worden gevonden in moedermelk, urine en bloedplasma. Er is geen onderzoek gevonden waarin Europa een verbod of triclosan heeft opgesteld. Wel verdwijnt het tandpasta ingrediënt triclosan uit steeds meer huidige tandpasta formules, zoals bijvoorbeeld in de tandpasta Colgate Total, waarvan een nieuwe formule zonder triclosan op de markt is gebracht. (Colgate, 2021)

Naast mogelijke klinisch waarneembare bijwerkingen kunnen er, zoals te lezen in het onderzoek van Cvikl et al. (2015), ook mogelijke bijwerkingen op celniveau plaatsvinden door tandpasta ingrediënten. Ook zijn er meerdere bijwerkingen door tandpasta ingrediënten mogelijk, die niet direct zichtbaar zijn voor het blote oog. Het onderzoek van Bischoff et al. (2020) geeft aan dat het tandpasta ingrediënt titanium dioxide (E171) ontstekingen en tumor-ontwikkelingen zou kunnen veroorzaken, een nare bijwerking wat niet direct zichtbaar is voor het blote oog. In het onderzoek van Magalhães et al. (2014) komen er ook bijwerkingen voor die niet direct zichtbaar zijn. Het onderzoek wijst uit, dat het gebruik van sterk schurende tandpasta's moet worden vermeden om verdere slijtage van geërodeerd glazuur en dentine te voorkomen. Ongewenste slijtage van glazuur en dentine door sterk schurend materiaal in tandpasta wordt abrasie genoemd (Magalhães et al., 2014). Een tandpasta waarin veel sterk schurende ingrediënten zitten, heeft een hoge abrasieve waarde.

Voor dit onderzoek is er gekozen om alleen te kijken naar klinisch waarneembare bijwerkingen. Voor vervolgonderzoek is het mogelijk interessant om niet alleen klinische bijwerkingen te includeren, om een nog omvattender resultaat te krijgen van de mogelijke bijwerkingen door tandpasta ingrediënten.

Naast bijwerkingen op de mens kan tandpasta en de ingrediënten hiervan, ook voor nadelige effecten op het milieu zorgen. In het onderzoek van Kotil et al. (2017) worden de nadelige effecten op zebra visjes door micro deeltjes van titanium dioxide beschreven. Titanium dioxide kan gebruikt worden als tandpasta ingrediënt en mogelijk in het milieu terecht komen. Volgens Kotil et al. (2017) is het belangrijk om het gebruik van microdeeltjes (zo ook in tandpasta) te vermijden, om de effecten op het milieu te kunnen minimaliseren. Het onderzoeksproces van dit systematisch literatuur onderzoek is volgens opgesteld plan verlopen. De vooraf opgestelde zoekstring is uitputtend geweest, aanvullende zoekacties hebben geen nieuwe bruikbare onderzoeken toegevoegd. Dit kan als een sterkpunt van huidig onderzoek worden gezien. Er zijn bruikbare resultaten uit huidig onderzoek gekomen, waardoor de hoofdvraag beantwoord is. Ondanks een bruikbaar resultaat zou er voor vervolgonderzoek gestreefd kunnen worden naar een hogere mate van bewijs. Door het grote aantal case studies met een lagere mate van bewijs, was dit moeizaam te behalen, dit kan als een tekortkoming van huidig onderzoek worden gezien. Onderzoeken, zoals klinische trials, met een hogere mate van bewijs, betreft de bijwerkingen van tandpasta ingrediënten, zijn gewenst voor eventueel verder onderzoek. Hierin zou bijvoorbeeld gebruik gemaakt kunnen worden van patch tests bij groepen deelnemers, waarmee getest wordt op allergische reacties door verschillende veelgebruikte specifieke tandpasta ingrediënten. Door middel van huidig onderzoek kan bewustwording gecreëerd worden, betreft bijwerkingen door tandpasta ingrediënten. Wanneer een gebruiker van tandpasta last heeft van cheilitis, stomatitis of dermatitis zou dit mogelijk aan de tandpasta kunnen liggen. Bezoek aan een mondzorgprofessional voor verder onderzoek en het staken van het gebruik van de specifieke tandpasta is aanbevolen, om tot de eventuele oorzaak te kunnen komen. Het wisselen van tandpasta (formule) kan mogelijk de oplossing zijn. Wanneer een patiënt last heeft van symptomen die horen bij stomatitis, cheilitis en dermatitis rond de mond of op de hand waarmee tandenborstel wordt vastgehouden, worden mondzorgprofessionals aanbevolen om onderzoek te doen naar het gebruik van de tandpasta. Indien mogelijk kunnen de ingrediënten van betreffende tandpasta gecontroleerd worden en kan gebruik hiervan gestaakt worden, om te controleren of de tandpasta de boosdoener is. Het eventueel doorverwijzen naar een dermatoloog voor een patch test kan meer duidelijkheid geven. Door middel van dit onderzoek kan er bewustwording worden gecreëerd bij verkopers van tandpasta (zoals bijvoorbeeld drogisterijen of online winkeliers) over de mogelijke bijwerkingen van tandpasta. Indien mogelijk is de verkoop van meerdere soorten tandpasta (formules) aanbevolen, zodat gebruikers van tandpasta bij een mogelijke bijwerking kunnen wisselen van tandpasta (formule).

Bijlage N: Reflectie van Helia Treep

Met enthousiasme begin ik aan het schrijven van mijn persoonlijke reflectie van dit afstudeeronderzoek. De afgelopen periode zijn mijn afstudeerpartner Anouk Blik en ik, druk bezig geweest met het uitvoeren van dit onderzoek over de klinisch waarneembare bijwerkingen van tandpasta ingrediënten. Ik had mij ingesteld op een drukke en stressvolle periode. Gelukkig viel dit tot verkort mee, dit kwam mede door een fijne samenwerking met Anouk en onze afstudeer begeleider Cees Valkenburg. Ik ben vanaf het begin tot het heden erg enthousiast geweest over ons onderwerp en dit heeft dan ook voor de benodigde motivatie en gedrevenheid gezorgd.

De afgelopen weken heb ik wel als zwaar ervaren. Mede om de strakke planning, deadlines en de bijkomende lessen en projecten vanuit onze opleiding, die wij naast ons afstudeeronderzoek hebben moeten volgen.

Ondanks dat de samenwerking tussen Anouk en ik altijd heel goed is gegaan en wij beiden beschikte over dezelfde motivatie en gedrevenheid, waren de laatste weken voor mij echt 'pittig'. Naar mijn idee duurde de fase van onze onderzoeksopzet wat langer dan ik had gehoopt, dit kwam mede door een eerst verkregen No-Go en wat over en weer gestuurde feedback punten. Ook was het voor mij niet altijd duidelijk wat er van ons verwacht werd vanuit school, met betrekking tot feedback van onze afstudeerbegeleider en vanuit onze eerste examinerator. Om terug te komen op mijn enthousiasme tijdens het schrijven van mijn persoonlijke reflectie, ben ik wel erg blij met ons eindresultaat.

Ik heb mij in de laatste periode voornamelijk bezig gehouden met de methodologische kwaliteit en het uitschrijven van de resultaten. Anouk en ik hebben alles vanaf het begin samen uitgewerkt, besproken en indien nodig verdeeld, waarna er weer overleg is geweest over de uitwerking hier van. Ik wil naast Cees, Timea en Roos ook Anouk bedanken voor de fijne samenwerking. Ik ben erg tevreden dat wij zo op een lijn hebben gezeten in het uitvoeren van dit onderzoek, betreft planning, taken verdeling en het uitvoeren hier van. We hebben beide evenveel tijd gestopt in het uitvoeren van dit systematisch literatuuronderzoek.

Ook merk ik dat ik na het uitvoeren van dit onderzoek nog meer interesse heb gekregen in dit interessante onderwerp. Ik ga dit zeker meenemen naar de praktijk en deel graag de kennis die ik hierover heb opgedaan met andere.

Ik ben naast de groei in professionele kennis ook persoonlijk gegroeid tijdens het uitvoeren van dit onderzoek. Ik merk aan mijzelf dat ik klaar ben om het werkveld in te gaan en kijk dan ook terug op een succesvolle laatste school periode.

Bijlage O: Samenvatting van Anouk Blik

Doel

Naast de positieve en gewenste effecten van ingrediënten in een tandpasta kunnen er ook mogelijke bijwerkingen ontstaan die de gebruiker van de tandpasta tot last kunnen zijn. Middels dit onderzoek wordt informatie opgedaan omtrent de mogelijke klinische bijwerkingen van ingrediënten die gebruikt worden in tandpasta.

Methode

In dit systematisch literatuuronderzoek is er gezocht naar onderzoeken via drie verschillende databanken; 'Medline via Pubmed', 'Dentistry & Oral Sciences' en 'Cochrane'. Om gericht te kunnen zoeken in de databanken is er gebruik gemaakt van een zoekstring. De zoekstring bestaat uit hoofdbegrippen, zoals toothpaste en side effects. Na het gebruik van een specifieke zoekstring, zijn de resultaten van de databanken gescreend en geselecteerd op titel, abstract en volledige tekst. Bij het controleren en uitzoeken van de onderzoeken is rekening gehouden met de opgestelde in- en exclusiecriteria. Daarnaast wordt er gebruik gemaakt van de sneeuwbalmethode en wordt de methodologische kwaliteit beoordeeld. Vervolgens zijn de karakteristieken van de geïncludeerde onderzoeken verwerkt in twee evidence tabellen.

Resultaten

Uiteindelijk zijn er 18 unieke onderzoeken overgebleven van de 614 zoekresultaten. De uiteindelijk geselecteerde onderzoeken bestaan uit zestien case studies, één cross-sectioneel onderzoek en één klinische trial. Opvallende resultaten over de 18 unieke onderzoeken uit de evidence tabellen zijn; 74% vrouw en 26% man, in totaal 95 deelnemers, het tandpastamerk 'Colgate Total' werd het vaakst genoemd met een bijwerking, het ingrediënt triclosan en menthol worden meerdere keren benoemd met een bijwerking. Ook worden er andere ingrediënten benoemd die een bijwerking geven, zoals; cassai olie, perubalsem, natrium fluoride, natrium lauryl sulfaat (SLS), pepermuntolie, tin(flouride), aminefluoride (olaflur), salvadore Persica, (trans) anethol, hydroperoxiden van limoneen, cocamidopropyl betaïne, propyleenglycol of titaniumdioxide. De meest genoemde klinisch waarneembare verschijnselen, zijn stomatitis en cheilitis. Daarnaast komt dermatitis ook vaak voor.

Conclusie

Er kan door middel van dit systematisch literatuuronderzoek voorzichtig geconcludeerd worden dat cheilitis, stomatitis en dermatitis mogelijk zouden kunnen ontstaan door een tandpasta waarin triclosan, menthol, cassai olie, perubalsem, natrium fluoride, natrium lauryl sulfaat (SLS), pepermuntolie, tin(flouride), aminefluoride (olaflur), salvadore persica, (trans) anethol, hydroperoxiden van limoneen, cocamidopropyl betaïne, propyleenglycol of titaniumdioxide als ingrediënt is toegevoegd.

Bijlage P: Discussie van Anouk Blik

Beschrijven van bevindingen

In dit systematisch literatuuronderzoek is de volgende hoofdvraag beantwoord: ‘Wat zijn de mogelijke klinisch waarneembare bijwerkingen van tandpasta ingrediënten bij volwassen patiënten?’. De bevindingen uit dit onderzoek verduidelijken de hoofdvraag: cheilitis, stomatitis en dermatitis ontstaan mogelijk door een tandpasta waarin cassai olie, perubalsem, natrium fluoride, natrium lauryl sulfaat (SLS), pepermuntolie, menthol, tin(flouride), aminefluoride (olaflur), salvadore persica, (trans) anethol, hydroperoxiden van limoneen, triclosan, cocamidopropyl betaïne, propyleenglycol of titaniumdioxide als ingrediënt is toegevoegd. De bevindingen van huidig onderzoek laten blijken dat er mogelijke bijwerkingen door tandpasta kunnen ontstaan. In het onderzoek (RCT) van Anderson et al. (2020) worden twee tandpasta’s onderzocht tegen dentine overgevoeligheid. De onderzoekers hebben deelnemers met een allergie voor tin fluoride en natrium fluoride geëxcludeerd, omdat deze ingrediënten in de geteste tandpasta’s zaten. Hieruit blijkt dat de onderzoekers bekend waren met de mogelijke bijwerkingen van bepaalde tandpasta ingrediënten. In overeenstemming met de bevindingen in huidig onderzoek wordt het ingrediënt natrium namelijk benoemt als mogelijk irriterend ingrediënt. In het onderzoek (review) van De Groot (2017) wordt beweerd dat tussen de 0,1% en 0,3% van de populatie allergisch zou zijn voor tandpasta. Dit kan één van de redenen zijn waarom de onderzoekers weinig beschikbare onderzoeken hebben gevonden. In het onderzoek (review) van Sahni et al. (2022) wordt beweerd dat contact dermatitis bij vrouwen twee keer meer voorkomt dan bij mannen. In huidig onderzoek komen de resultaten overeen met de bewering uit het onderzoek van Sahni et al. (2022). Biologische verschillen vertalen zich in klinische verschillen tussen vrouwen en mannen wat betreft de aanleg voor immunologische ziekten, waaronder allergische aandoeningen (Nowak-Wegrzyn et al., 2019).

Sterke en zwakke punten in het onderzoek

In het onderzoek (case report) van Lawrence et al. (2013) wordt de diagnose stomatitis door triclosan in tandpasta gesteld. Dit ingrediënt komt overeen met huidig onderzoek. Daarentegen gaat het onderzoek van Lawrence et al. (2013) over een meisje van elf jaar. Dit was een exclusiecriteria van de onderzoekers in huidig onderzoek. Doordat de onderzoekers een leeftijdsgrens hebben gesteld, ontbreekt er mogelijk nuttige informatie. In huidig onderzoek wordt er ingezoomd op de klinisch waarneembare verschijnselen. Daarentegen zijn er meerdere onderzoeken te vinden in de databanken die bijwerkingen beschrijven op celniveau (in vitro). In het onderzoek (evaluatie) van Tadin et al. (2019) wordt geconcludeerd dat natrium lauryl sulfaat (SLS) voor veranderingen zorgt in de orale epitheelcellen.

Mogelijk zouden bijwerkingen op celniveau het huidig onderzoek meer inhoud kunnen geven. Daarentegen is dit een bewuste keuze geweest van de onderzoekers, aangezien er een beperkte tijd was voor huidig onderzoek. Verder wordt in het onderzoek (cross-over studie) van Bruno et al. (2015) geconcludeerd dat tandpasta's met een lage pH-waarde zeer abrasief en cytotoxisch zijn. Dit kunnen ongewenste reacties bij patiënten veroorzaken. Het is niet alleen een tekortkoming dat in huidig onderzoek, onderzoeken op celniveau zijn geëxcludeerd, maar ook zijn er onderzoeken op abrasiviteit geëxcludeerd. Dit komt tevens doordat de zoekstring van huidig onderzoek wordt beperkt naar onder andere dermatitis en contact stomatitis. Niettemin is de zoekstring volledig opgesteld, doordat er bij de sneeuwbal methode geen extra onderzoeken passend bij het onderzoeksdesign zijn verkregen.

In het onderzoek (review) van Loozen et al. (2013) werden case reports geëxcludeerd in verband met de lage mate van bewijs. Toch hebben de onderzoekers ervoor gekozen om in huidig onderzoek case reports te includeren, met als reden dat er weinig andere onderzoeken dan case studies, over het onderwerp waren te verkrijgen. RCT's hebben vaak een te korte follow-up om zeldzame bijwerkingen te kunnen diagnosticeren (Ge-Bu, 2020). Hierdoor kan de mate van bewijs in twijfel worden getrokken. Een sterk punt is dat de case reports in huidig onderzoek aanzienlijk zijn. In het onderzoek (RCT) van Shim et al. (2012) werden patiënten geïnccludeerd met recidiverende aften stomatitis (RAS) om de effecten van SLS vrije tandpasta en SLS bevattende tandpasta te vergelijken. Hieruit blijkt dat de duur van de ulcera en de gemiddelde pijnscore significant verminderd waren tijdens de periode met SLS vrije tandpasta. Doordat de onderzoekers in huidig onderzoek patiënten met een gemelde medische aandoening op het moment van onderzoek, anders dan veroorzaakt door een bijwerking van tandpasta, hebben geëxcludeerd, is het onderzoek van Shim et al. (2012) niet meegenomen. Dit kan gezien worden als een tekortkoming. Ook heeft het onderzoek van van Shim et al. (2012) een hoge mate van bewijs, wat het huidig onderzoek sterker kon maken.

Aanbevelingen voor beroepspraktijk

De mondzorgprofessional kan door dit onderzoek mogelijke klinische bijwerkingen van tandpasta herkennen en eventueel de patiënt doorsturen naar de huisarts voor onderzoek naar een allergische reactie op een tandpasta ingrediënt. In het onderzoek (survey) van Morgan et al. (2012) blijkt dat mondzorgprofessionals gebrek hebben aan kennis met betrekking op mondverzorgingsproducten, inclusief tandpasta. Door huidig onderzoek krijgt de mondzorgprofessional informatie verstrekt over mogelijke bijwerkingen van tandpasta ingrediënten. Door te vragen naar de tandpasta historie, met kennis van de ingrediënten, kan de mondzorgprofessional mogelijk een advies geven.

De huisarts kan door huidig onderzoek de mogelijke klinische bijwerkingen signaleren en de patiënt sneller doorsturen naar een dermatoloog voor verdere onderzoeken, zoals voor een patchtest.

De dermatoloog kan door huidig onderzoek sneller onderzoek naar tandpasta ingrediënten uitvoeren wanneer dermatitis rond de mond en/of hand zichtbaar is.

De apotheker verkrijgt door huidig onderzoek informatie over klinische bijwerkingen van tandpasta ingrediënten. In het onderzoek (survey) van Ozsın Ozler et al. (2022) wordt geconcludeerd dat apothekers niet over voldoende kennis beschikken met betrekking op de mondzorg. De apotheker kan door huidig onderzoek een andere tandpasta adviseren, zonder het ingrediënt (indien dit bekend is), wanneer de patiënt mogelijke klinische bijwerkingen ervaart.

De drogist kan door huidig onderzoek het klinische beeld van een mogelijke bijwerking van een tandpasta ingrediënt bij de klant herkennen en eventueel een andere tandpasta adviseren. Daarnaast kan de drogist de patiënt adviseren naar de huisarts te gaan.

De patiënt zelf kan door huidig onderzoek de kinische bijwerkingen herkennen. Daarnaast kan de patiënt nagaan of de situatie is veranderd na het overgaan van een andere tandpasta in die periode. Ook hoeft de patiënt hierdoor geen lange tijd met een onbekend klinisch beeld van een mogelijke tandpasta ingrediënt rond te lopen, zoals in het onderzoek (case report) van Thongprasom (2016). De patiënt liep zeven jaar met bijwerkingen van haar tandpasta rond.

Aanbevelingen voor vervolgonderzoek

Sinds 2019 wordt het ingrediënt triclosan niet meer toegepast in tandpasta's (American Dental Association, 2022). Desondanks is het nog niet officieel verboden, maar door vele onderzoeken wordt het ingrediënt triclosan in twijfel getrokken. In vele tandpasta's is het ingrediënt triclosan niet meer te vinden. In het onderzoek (review) van Weatherly en Gosse (2017) wordt beweerd dat het ingrediënt triclosan onder andere kan zorgen voor een groter risico op astma en allergieën, een lagere vruchtbaarheid en een lagere BMI. Tandpasta's met een hogere concentratie SLS zorgen ervoor dat de orale epitheliale afschilfering toeneemt. Opvallend is dat in het onderzoek (case report) van Macdonald et al. (2016) wordt beweerd dat triclosan het ingrediënt SLS onderdrukt en dus beschermt tegen de irriterende werking. Voor een eventueel vervolgonderzoek bevelen de onderzoekers aan onderzoek te doen naar de mogelijke wisselwerking tussen triclosan en SLS. In huidig onderzoek zien de onderzoekers de laatste jaren steeds meer case reports voorbij komen met een bijwerking door SLS, dit kan mogelijk te maken hebben met de verwijdering van het ingrediënt triclosan in tandpasta. Ook bevelen de onderzoekers aan om onderzoek te doen naar andere bijwerkingen dan cheilitis, stomatitis en dermatitis. Zoals eerder benoemd in het onderzoek van Bruno et al. (2015) zijn er mogelijk ook bijwerkingen op celniveau en op abrasiviteit van tandpasta.

Bijlage Q: Reflectie van Anouk Blik

Het schrijven van deze scriptie heb ik samen met Helia Treep gedaan. Met toeval zijn wij bij elkaar gekomen voor het schrijven van onze scriptie en tot mijn verbazing bleek dit een goede combinatie te zijn. Onze interesses kwamen gelijk overeen met betrekking tot het uitzoeken van ons onderzoeksonderwerp.

In het begin hebben we gelijk duidelijke afspraken gemaakt en heb ik mij aan de afspraken gehouden. We hebben bepaalde stukken van onze scriptie samen gedaan, maar we hebben ook delen verdeeld om goed te kunnen focussen op een bepaald hoofdstuk of deel van een hoofdstuk. Zelf ben ik erg perfectionistisch en wil ik mij bewust zijn van elke stap. Maar direct voelde de samenwerking goed met Helia en vertrouwde ik haar delen toe en zij mij ook. Ik heb mij voornamelijk verantwoordelijk gemaakt voor het uitzoeken van de wetenschappelijke artikelen voor de zoekstring maar ook voor de onderbouwing van ons onderzoek. Overigens heb ik mij verdiept in de tabellen, onder andere de evidence tabellen. Natuurlijk heb ik mij ook verdiept in de andere onderdelen, maar zijn het te veel onderdelen om op te noemen. Ook wil ik duidelijk maken dat we veel samen hebben ondernomen en elkaar hebben aangevuld op bepaalde momenten. Ten slotte wil ik aangeven dat de bijdrage aan onze scriptie voor mijn gevoel gelijk was.

Over het algemeen verliep het schrijven van onze scriptie vloeiend. Natuurlijk was het niet altijd even makkelijk en hebben we veel overleg gehad met onze begeleider (Cees Valkenburg) en ons contactpersoon (Timea Parhonyi). Dit allemaal heeft er wel voor gezorgd dat ik met trots dit product mag afleveren samen met Helia Treep. Ik heb de samenwerking als prettig ervaren.

Bijlage R: Plagiaatondertekening

Plagiaatondertekening

Instituut voor Paramedische Studies
Mondzorgkunde



HOGESCHOOL
UTRECHT

Projectleider afstudeerproject voor wie dit document is bestemd:

Timea Parhonyi

AFSTUDEERPROJECT

Titel van het document:

Zichtbare bijwerkingen van tandpasta ingrediënten

Datum van indiening: 16-07-22

Het hier ingediende werk is de verantwoordelijkheid van ondergetekende(n).
Ondergetekende(n) verklaart/verklaren hierbij geen plagiaat te hebben gepleegd en niet ongeoorloofd met anderen te hebben samengewerkt.

Handtekening(en) :

Naam student :

Helia Treep

Studentnummer :

1713726

Anouk Blik

1736672