

Ongewenste reacties bij toediening van geneesmiddelen

door F. Duyvensz

De aandoeningen der mondslijmvliezen vertonen een bonte verscheidenheid, waarbij de gevarieerde nuancering der verschijnselen aan de differentiële diagnose vaak grote moeilijkheden in de weg legt. In het bijzonder is zulks het geval wanneer naast de veelheid der bekende symptomen nieuwe naar voren komen, die aan de hand der literatuur niet kunnen worden thuis gebracht. Met name wanneer aetiologische elementen de oorzaak vormen, die als het ware nieuw zijn ingevoerd en zo zij al geen specifieke afwijkingen in het leven roepen, dan toch het moeilijk maken om tot de juiste oorzaak ervan door te dringen.

Doordat ik mij meer in het bijzonder bezighoud met de behandeling van parodontopathieën, worden mij nogal eens, vooral van medische zijde, patiënten gezonden met mondaandoeningen, waarvan de aetiologie aanvankelijk in het duister bleef, omdat zij verband hielden met de algemene medicamenteuse behandeling waaraan de patiënt was onderworpen, zonder dat de toestand van de mondholte bij de betreffende stoornis betrokken was.

Het opsporen van de ware oorzaak is ook daarom niet zo eenvoudig, aangezien menige patiënt buiten medeweten van huisarts of specialist, dus op eigen initiatief allerlei middelen gebruikt en de vindingrijkheid om ze te bemachtigen is bijwijlen verbazingwekkend.

Personen die aan slapeloosheid lijden of menen te lijden verschaffen zich slaapmiddelen, waarbij vanwege de gewenning van de ene specialité tot de andere wordt overgegaan. Daarenboven bestaat de neiging om bij vermeend onvoldoende effect de dosis voortdurend groter te nemen, hetwelk op zichzelf al tot vergiftigingsverschijnselen kan leiden.

Maar niet alleen slaapmiddelen, ook andere medicamenten worden vaak naar eigen inzicht ingenomen, waarbij de vage „kennis” van het middel ontleend is aan vertrouwelijke gesprekken met lotgenoten. Ik denk hierbij, om iets te noemen, aan het gebruik van thyreoïde-preparaten tot bevordering van de slanke lijn.

Bepalen wij ons tot de verschijnselen in de mondholte, die door het gebruik van geneesmiddelen kunnen optreden, dan zijn wel de ern-

stigste gevolgen verbonden aan het gebruik van stoffen, die tot het optreden van de gevreesde agranulocytose aanleiding geven. De degeneratie van de witte bloedlichaampjes doet door het uitvallen van de beschermende functie o.a. necrotiserende ontstekingen ontstaan aan de gingiva, die, afgezien van de pijnlijkheid, meer als symptoom mogen gelden van de ernst dezèr algemene bloedziekte, waarvan gevallen met dodelijke afloop door voortgezet gebruik van het oorzakelijke geneesmiddel bekend zijn. Als „verwekkers” mogen genoemd worden verbindingen van antimoon ¹⁾, arsenicum en bismuth ²⁾, arsphenamine ³⁾, dinitrophenol ⁴⁾, goudpreparaten ⁵⁾, sulfonamiden ⁶⁾, thiouracil ⁷⁾ enz.

Afgezien van algemene vergiftiging en de locale symptomen daarvan in de mondholte, kunnen ook indirect verschijnselen zich aldaar waarneembaar maken door de bijwerking van het geneesmiddel. Zo kunnen opiaten aanleiding geven tot obstipatie, die zich manifesteert in een beslagen tong en foetor ex ore.

Sterke speekselafscheiding treedt vaak op na het toedienen van kwik- en bismuthpreparaten, een remming, in de vorm van een droge mond en keel, kan het gevolg zijn van het gebruik van alkaloiden als belladonna ⁸⁾, demerol ⁹⁾, anti-histamine ¹⁰⁾.

Het optreden van stomatitis in aansluiting aan het gebruik van kurk- en bismuthpreparaten behoeft, als algemeen bekend, slechts genoemd te worden.

Wanneer in de titel van deze beschouwing over ongewenste reacties wordt gesproken, dan heb ik hierbij niet op het oog de werking die het gevolg is van een kunstfout bij de toepassing, zoals een necrose van de interdental papil en in ernstiger gevallen ook van het interdental septum bij een lekkende arseenapplicatie op de pulpa. Iets soortgelijks kan zich voordoen bij een voortgezette toepassing van de pasta volgens Kerckhof bij paradentose, die eveneens tot ernstig versterf van gingiva en kaakbot kan leiden.

Ook de applicatie van caustica als phenolum liquefactum, trichloorazijnzuur en ook van tinctura jodii kan, wanneer de tampon er te rijkelijk mee gedrenkt is, door uitvloeien over het slijmvlies onaangename verbrandingen doen ontstaan.

Als ongewenste reactie kan eveneens gelden wanneer (gelijk is voorgekomen) voor het wegnemen van een tumortje met de electrocauter ter wille van de gevoelloosheid de chlooraethylspray wordt toegepast en een kleine ontbranding door de gloeiende naald het gevolg is.

1) Gebruikt als expectorans bij hoest, in z.g. hoestpoeders.

2) Bismuth-preparaten worden gebruikt ter bestrijding van syphilis en lupus.

3) Salvarsan (oud); driewaardige verbinding van arsenicum.

4) Verhoogt grondstofwisseling, doet dienst bij vetzucht.

5) Gebruikt tegen tuberculose en rheuma.

6) Sulfanilamiden, chemotherapeutica.

7) Amerikaans preparaat tegen hyperthyreoidie.

8) Tegen asthma, kinkhoest, epilepsie, neuralgieën.

9) Vervangmiddel voor morphine; o.a. gebruikt tegen asthma, darmkoliek.

10) Bloeddrukverlagend middel.

Deze voorbeelden zouden met meerdere kunnen worden aangevuld, waarin eveneens bij zorgvuldigheid en nadenken de onaangename consequenties vermeden kunnen worden. Het zal dus zonder meer duidelijk zijn, dat deze gevolgen, hoewel zeker ongewenst, niet tot het eigenlijke onderwerp kunnen worden gerekend. Dit heeft betrekking op reacties, optredende bij de toepassing van geneesmiddelen, die men redelijkerwijs meent niet te kunnen verwachten. Een geneesmiddel immers heeft ten doel de zieke ten goede te komen, maar helaas komt het niet zo zelden voor, dat een bijwerking, hetzij in vorm of in intensiteit bedenkelijke afmetingen vertoont.

Algemeen gesproken kan men de onaangename of ernstiger verschijnselen in twee groepen verdelen en wel:

1e. die welke een gevolg zijn van overdosering, en

2e. die hun oorzaak vinden in een overgevoeligheid, idiosyncrasie, bij personen dus met een verhoogde neiging tot ziek worden ten gevolge van een prikkel, die door andere individuen als vrijwel of geheel onschadelijk wordt verdragen.

Ad. 1. *Overdosering.*

Ongeacht hoe gezond en levenskrachtig iemand ook mag zijn, zo zal een geneesmiddel, in genoegzame hoeveelheid toegediend, een specifieke reactie opwekken. Bij sommige patiënten heeft een bepaalde dosis, die als gemiddelde kan worden beschouwd een therapeutisch effect, bij anderen kan met een kleinere dosis reeds een gelijke gunstige uitwerking worden verkregen. Bij weer anderen daarentegen moet een veelvoud van de gemiddelde dosis worden toegediend alvorens enige doeltreffende uitwerking kan worden waargenomen. Dit geldt zowel voor mensen als dieren. Wat bij de ene mens nog als onderdosering of als normale dosering moet worden gekenmerkt, kan bij een ander reeds als overdosering tot uitdrukking komen.

Als voorbeeld kan aspirine dienen. Bij gebruik van één tablet onder vinden velen een hinderlijk oorsuizen, anderen daarentegen kunnen er rustig zes of meer innemen vóór zij iets onaangenaams in die zin bepeuren.

Wanneer een geneesmiddel wordt toegediend, treden vaak naast het beoogde therapeutisch effect ook nog reacties op die niet gewenst zijn en bijwerkingen worden genoemd. Soms nemen deze de vorm aan van een accentuatie van de therapeutische werking, soms wijken zij er geheel van af. Zo verlangzaamt digitalis de auriculaire vibratie van het hart, bij te langdurige toediening of overdosering kan deze vertraging dalen tot een bedenkelijke graad en op een zeker ogenblik treedt nog een ander verschijnsel voor de dag, n.l. braken. De verlangzaming der auriculaire vibratie is het rechtstreekse gevolg van de digitaliswerking, de na verloop optredende braakneiging is een bijwerking.

Ook na de toediening van anaesthetica of narcotica doen zich vaak hoogst ernstige verschijnselen voor.

Bij het gebruik van plaatselijke verdovingsmiddelen, waaraan ter ver-

krijging van een langzame resorptie en bloedeloosheid van het betreffende gebied, andere stoffen (adrenaline, corbasil, cobratoxine e.a.) worden toegevoegd, treden wel verschijnselen op, zoals dagenlang aanhoudende gevoelloosheid, welke men kan beschouwen als een te ver gaande werking van het beoogde therapeutisch effect. Ook treedt wel eens een plotselinge heftige pijn in de nierstreek op, welke waarschijnlijk aan de werking van het bijnierextract kan worden toegeschreven. Collaps, ademhalingsstoornissen, hartzwakte, erotische overprikkelbaarheid, enz., doen zich als hoogst onaangename bijwerkingen kennen.

Ook bij de narcotica kan een te diepe algemene verdoving als een levensgevaarlijke toestand ontstaan. Stilstand van het hart en van de ademhaling zijn maar al te bekende ongewenste bijwerkingen, die weliswaar door de verbeterde techniek zich zeldzamer voordoen, maar waarmee niettemin rekening moet worden gehouden.

Ad. 2. *Idiosyncrasie.*

Bij idiosyncrasie ziet men na de toetreding van een geneesmiddel reacties optreden die onmogelijk waren te voorzien of te voorspellen. In tegenstelling met de vorengenoemde schijnen deze reacties niet met overdosering in verband te staan. Ieder individu gedraagt zich tegenover een bepaald geneesmiddel op zijn eigen wijze. Wat is nu de oorzaak van dit verschil in gevoeligheid? Met een „gevoelig gestel”, gelijk het populair wordt aangeduid, staat dit doorgaans niet in verband; het is meer een allergische toestand, waarbij de patiënt gevoelig wordt voor een bepaald agens. Deze reageert op het middel met de vorming van antistoffen en wordt aldus voor dat agens *sensitief*. Wordt hetzelfde middel opnieuw in het lichaam van de patiënt gebracht, dan ontstaat een conflict tussen dit agens en de antistoffen, die zich na de eerste toediening hebben gevormd.

Dit conflict veroorzaakt het optreden van een of ander allergisch symptoom.

Van de stoffen, die iemand allergisch kunnen maken, treden de eiwitten wel het meest op de voorgrond. Nu behoren zeer veel geneesmiddelen scheikundig niet tot de grote groep der eiwitten, maar zij kunnen met de proteïnen van het lichaam verbindingen vormen. Aldus kunnen zij tot antigenen worden, hetgeen betekent dat zij op die wijze in staat zijn allergische gevoeligheid op te wekken.

In het bijzonder met eiwitten van weefsels welke met de buitenwereld in regelmatig contact staan (huid, bepaalde slijmvliezen) gaan sommige stoffen gemakkelijk verbindingen aan. In de regel absorberen de huid en de slijmvliezen geneesmiddelen langzaam, zodat er een langduriger contact is tussen de betreffende stof en de lichaamsproteïnen dan bij een injectie, waarna de stof snel door de weefselvochten en het bloed wordt weggevoerd. Dit verschil in snelheid belooft het tienvoudige ten aanzien van absorptie door de huid.

Ook bij toediening per os geschiedt de wegvoering in veel sneller tempo, waardoor de aanraking met bepaalde lichaamsproteïnen veel

korter duurt dan wanneer het middel in de vorm van b.v. een smeersel op de huid wordt aangewend.

Van dit effect der geleidelijke resorptie bij het toepassen van een medicament in de vorm van zalf, wordt in de tandheelkunde gebruik gemaakt bij de therapie van de parodontose als gevolg van hormonale stoornissen in het prae-climacterische stadium of na het intreden van de menopauze. Door toepassing op de gingiva van een zalf met dimenformon kan zowel een gunstige algemene werking als een lokaal effect worden bereikt, beter dan bij toediening van dit hormoonpraeparaat op enige andere wijze.

Onder bepaalde omstandigheden is bijkans ieder geneesmiddel in staat onaangename, althans ongewenste reacties of bijwerkingen op te wekken, maar enkele staan er voor bekend, dat zij deze al heel gauw en heel vaak vertonen. Van de oudere, bekende geneesmiddelen zijn het arsenicum-, bismuth- en kwikverbindingen, die een grote verscheidenheid van toxische verschijnselen te voorschijn roepen. Van de zware metalen moet er een van de jongste tijd aan worden toegevoegd, nl. goud, welks verbindingen tegenwoordig veel bij rheumatische en algemene infecties (tuberculose) worden toegepast.

Het interessante van de vergiftigingsverschijnselen, door de genoemde metaalverbindingen teweeggebracht, bestaat daarin dat het proces reversibel is, hetgeen betekent dat de giftige stof in de vorm van het metaal weer aan de weefsels kan worden onttrokken. Dit is mogelijk door toediening van B.A.L., de afkorting voor British-Anti-Lewisite. Het middel werd gevonden door de Engelsen als tegengif voor bepaalde oorlogsgassen, de z.g. Lewisiten, welke arseen bevatten. Later bleek dat het middel behalve voor arsenicum tevens een grote affiniteit bezit voor verbindingen van metalen, zoals van kwik, bismuth en goud. Deze worden door B.A.L. uit de weefsels getrokken en in ongevaarlijke vorm met de urine uitgescheiden. Het middel kan echter bij overdosering weer moeilijkheden opleveren door het opwekken van onaangename verschijnselen, maar men aanvaardt willens en wetens dit kleinere kwaad om er het grotere kwaad der gevaarlijker metaalvergiftiging met succes mee te kunnen bestrijden. Men waagt het er daarom maar op.

Psychische storingen en huiduitslag heeft men zien optreden bij het gebruik van chinine ter bestrijding van de malaria, vooral nadat men als vervangingsmiddel chloroquinine en quinacrine (atebrine) was gaan gebruiken. De stoornissen moeten waarschijnlijk aan allergische overgevoeligheid worden toegeschreven.

In de laatste tijd worden in de tandheelkunde nogal eens antihistaminen tegen aphten toegepast, waarbij door overdosering doezeligheid en slaperigheid optreedt. Vooral Benadryl (diphenylamide) heeft in dit opzicht geen gunstige reputatie.

Personen met een labiel zenuwstelsel kunnen door overdosering van middelen, welke het autonome zenuwstelsel beïnvloeden, in de ban geraken van een allergische manifestatie, waarbij een normaal therapeu-

tisch effect kan omslaan in een ongewenste uitwerking. Zo ontstaat bij gebruik van belladonna een droge mond en pupilverwijding.

Bepaalde sympathische prikkels zoals door ephedrine¹⁾ en amphetamine kunnen waaktoestanden teweegbrengen, welke eventueel overgaan in algehele slapeloosheid, die tot totale uitputting kan leiden. Parasympathische prikkels, door metacholine opgewekt, kunnen een sterke speekselafscheiding, zweten, bradycardie en borstkramp veroorzaken.

Bij middelen, die het gladde spierstelsel beïnvloeden, ziet men doorgaans weinig schadelijke werking, ofschoon het gebruik van een extra grote dosis kan leiden tot sterke bloedsaandring, braken, tintelende vingers en flauwvallen, vooral van nitrieten en bij injecties van aminophylline.

Wat betreft het gebruik van de reeds van ouds vermaarde analgetica en sedativa kunnen wij gelukkig nogal gerust zijn. Wel kunnen codeïne en morphine tot gewenning leiden (morphinisme), waardoor dan depressietoestanden kunnen ontstaan, maar merkwaardig is daarbij dat deze middelen vrij zijn van allergische werking.

Een middel dat in grote hoeveelheden wordt gebruikt is wel aspirine (acetylsalicylzuur) vooral omdat het zonder voorschrift en gemakkelijk te verkrijgen is. Tot complicaties leidt het niet gauw omdat de gevolgen van onmatig gebruik: oorsuizen, maagbezwaren, onpasselijkheid, de gebruiker bijtijds waarschuwen hiermede niet langer voort te gaan.

Verschillende aandoeningen — ook in de mond — kunnen ten aanzien van de oorzaak soms lang in het duister blijven, tot men op één of andere wijze tot de ontdekking komt dat het gebruik van een bepaald medicament hierbij aetiologisch een rol speelt. Tot dezulke behoren asthma en andere allergische reacties, waarvan op zekere dag blijkt dat de betreffende verschijnselen moeten worden toegeschreven aan bv. het overvloedig gebruik van salicylpreparaten.

Met de analgetica staat de zaak ernstiger; de vroeger toegepaste middelen als aminopyrine en acetaniline, e.d., worden thans meestal vervangen door codeïne en aspirine; het eerstgenoemde middel en ook antipyrine gaven niet zelden aanleiding tot het ontstaan van agranulocytose. Het verraderlijke van deze stoffen bestaat daarin, dat de patiënt ze soms gedurende lange tijd goed verdraagt totdat geheel onverhoeds deze ernstige aandoening zich openbaart. Deze schijnt van allergische aard te zijn, hoewel niet met juistheid is uitgemaakt of er een causaal verband bestaat tussen de medicatie en de toestand van het beenmerg.

Een zeer populair middel was vroeger acetaniline. Dit leidde echter tot ernstige vergiftigingsgevallen, waarbij een belangrijke hoeveelheid haemoglobine in het onwerkzame methaemoglobine overging, tengevolge waarvan de patiënt cyanotisch werd en in ademnood geraakte.

Het gebruik van sedormid veroorzaakt in sommige gevallen purpura haemorrhagica en ook in de mondholte ziet men een purperrode ver-

¹⁾ Chemisch zeer verwant aan adrenaline.

kleuring van tandvles, tong en mondslijmvlies optreden als gevolg van de vermindering van het aantal bloedplaatjes.

De verbindingen van barbituurzuur veroorzaken vaak een allergische huiduitslag. Zij vinden veel toepassing als slaapmiddel en geven soms aanleiding tot een fatale depressie; zij worden nogal eens en met gevolg gebruikt bij pogingen tot suicide. Gelukkig bestaan er goede vervangmiddelen in de groepen der broom- en chloralverbindingen, maar ook deze worden gekenmerkt door onaangename bijwerkingen, zo een cumulatieve werking bij de bromiden in de vorm van mentale excitatie en huiduitslag. De afschuwelijke smaak van chloral staat de toediening in de weg, waardoor het minder wordt gebruikt.

Uit de laatste decennia stammen de physiologische geneesmiddelen zoals de hormonen en de vitamines. Het gebruik leidt niet tot allergische reacties, maar door overdosering kunnen de eerstgenoemde een gevaarlijke uitwerking hebben. Bij het grote publiek het meest bekend zijn de vitamines, die vrijwel onschadelijk zijn, aangezien bij overgrote toediening het teveel door het lichaam langs physiologische weg wordt uitgescheiden. Een uitzondering vormt het ook in de tandheelkunde toegepaste vitamine-D, dat in grote doses verkalking in de nieren doet ontstaan door neerslag van Ca uit de urine. Soortgelijke verschijnselen treden ook op bij dihydrotachysterol.

Ook tengevolge van onmatig gebruik van vitamine A zijn wel eens vergiftigingsgevallen voorgekomen. Na injecties van thiámin¹⁾ zijn eveneens enige fatale reacties van allergische aard bekend geworden.

In de laatste jaren zijn vooral de chemotherapeutica in het brandpunt van de belangstelling geraakt. Vooral de sulfonamiden geven vaak aanleiding tot huiduitslag, koorts, nier- en lever-aandoeningen en ook tot agranulocytose, alles op grond van idiosyncrasie. Duizeligheid, braken, crystalurie zijn niet zelden het gevolg van een te forse „stoot”, een grotere dosis dan de patiënt kan verdragen.

Van de sedert de laatste wereldoorlog bekend geworden antibiotische middelen, waarvan penicilline en streptomycine tot heden de voornaamste zijn, ziet men soms bij toediening van penicilline hevige koorts en uitslag optreden.

Bij streptomycine doen zich ongewenste reacties van verschillende aard voor, waarbij die welke de gehoorzenuw aantasten van ernstig karakter kunnen zijn. Dit laatste staat meer in verband met een te hoge dosering of een te lang voortgezette therapie dan met allergische werking, ofschoon deze laatste niet is uitgesloten, zich dan manifesterend in huiduitslag, koorts en eosinophilie. Nieraandoeningen, alhoewel ook wel eens voorgekomen, zijn zeldzaam.

In de allerlaatste tijd is ook de toepassing van radioactieve isotopen naar voren gekomen. Het gevaarlijke van deze stoffen schijnt in hun sterk cumulatieve werking te schuilen, waarbij verschillende destructieve processen, vooral tot uiting komend in het bloedbeeld, optreden.

1) Handelspraeparaat met B₁.

Vatten wij het geheel nog eens samen, dan staat voorop dat het begrip overdosering bepaald wordt door de sterk wisselende individuele tolerantie. De daarbij optredende toxische verschijnselen zijn in de meeste gevallen een overdrijving van het beoogde effect; een sedativum verwekt bij overdosering slaap en leidt bij een grotere hoeveelheid tot coma.

Daarnaast echter leiden andere middelen tot algemene schade, die in bepaalde organen tot uiting komt en zich daarvoor a.h.w. aan de waarneming opdringt. Zo veroorzaken zware metalen naast diarrhoe en aandoening van de nieren, gingivitis welke veroorzaakt wordt door de irritatie bij de uitscheiding door de betreffende organen en weefsels.

Een te grote dosis dicumarol verwekt soms niet te controleren bloedingen vooral uit de capillaire vaten, ook in de mondholte.

Veel geneesmiddelen, met name genoemd (o.a. sulfonamiden) leiden, naast aandoening van bepaalde organen, tot de gevreesde agranulocytose, die zich door necrotische laesies, welke zich als ulceraties zowel in de mond als in de keel kunnen voordoen, manifesteert.

Meer beperkt in aantal zijn de verschijnselen, die optreden als een gevolg van allergische gevoeligheid. Zij hebben doorgaans bepaalde gemeenschappelijke kenmerken: koorts, dermatitis, variërende van uitslag tot urticaria, arthralgie en eosinophilie.

De toxische gevolgen van overdosering kan men bestrijden door het staken van de toediening van het betreffende middel, het gebruik van antidota en door toepassing van methoden om de schadelijke stof zo snel mogelijk uit het lichaam te verwijderen (braakmiddelen, spoelingen). Blijft men desondanks op toediening van het medicament aangewezen, dan wordt de dosis aanstonds sterk verlaagd en geleidelijk opgevoerd beneden de tolerantiegrens.

Uit dit alles moge opnieuw blijken dat het aanbeveling verdient een bepaald geneesmiddel, ook al wordt het schijnbaar goed verdragen, niet al te lang toe te passen. Variatie met een middel van soortgelijke werking verdient altijd aanbeveling. De tandarts verzuime niet om bij niet aanstonds verklaarbare verschijnselen in de mondholte, als bloedingen, zwellingen, weefselveranderingen, xerostomie, salivatie enz. de patiënt te ondervragen in die richting, ten einde te kunnen nagaan of mogelijkwijs de verschijnselen ook verband zouden kunnen houden met het gebruik van bepaalde voedingsmiddelen en — naar ik vertrouwd te hebben duidelijk gemaakt — vooral van voorgeschreven geneesmiddelen.