

BETEKENIS VAN DIFOSFONATEN VOOR PREVENTIE VAN TANDSTEEN EN CARIËS

*Uit de afdeling
Preventieve en Sociale Tandheelkunde
van de Vrije Universiteit te Amsterdam.
Hoofd: Prof. Dr. B. Houwink.*

J. H. M. WÖLTGENS

Anorganisch pyrofosfaat en mineralisering

Een van de eerste theorieën die met betrekking tot de mineralisatie van bot naar voren werd gebracht, was die van Robison (1923). Deze hield in dat de alkalische fosfatase, die in calcificerende weefsels in hoge activiteit voorkomt, bepaalde fosfaat-esters zou splitsen, waardoor lokaal het oplosbaarheidsproduct van calciumfosfaat zou worden overschreden, met als gevolg dat er calciumzouten zouden neerslaan. Door middel van fysisch-chemische experimenten konden Neuman en Neuman (1958) aantonen, dat de extracellulaire vloeistof niet onderverzadigd is wat betreft calcium- en fosfaat-ionen, maar in tegendeel zelfs oververzadigd is. Daarom moet de functie van de alkalische fosfatase een andere zijn dan het lokaal verhogen van de fosfaatconcentratie (P_i). Het feit dat er bij fysiologische concentratie aan Ca en P_i die oververzadiging inhoudt ten opzichte van het gecalcificeerde weefsel, toch geen neerslaan van calciumfosfaat-zouten plaatsvindt, zou dan het gevolg moeten zijn van remmers van de kristalvorming. De remmers zouden dan normaal in het extracellulaire weefsel aanwezig moeten zijn, terwijl zij weggenomen zouden moeten worden op plaatsen in bot en tand waar mineralisatie optreedt. Inderdaad konden Fleisch en Neuman in 1961 aantonen dat fosfaat-esters eerder een remmende werking op de verkalking hebben, dan dat zij zouden kunnen dienen als fosfaatreserves zoals door Robison gesuggereerd was.

Niet alleen organische fosfaat-esters bleken in staat te zijn de verkalking te remmen, ook een andere fosfaatverbinding doet dat. Fleisch (1964) kon namelijk eerst in urine en later in bloed een stof isoleren die identiek bleek te zijn aan anorganisch pyrofosfaat (PP_i) en die in zeer lage concentraties de mineralisatie kon remmen. Uit zijn onderzoeken blijkt dat het ionenproduct van calcium en fosfaat waarbij in vitro kristallisatie optreedt, in aanwezigheid van collageen van 4 mM^2 tot $1,3 \text{ mM}^2$ kon worden verlaagd. De laatste

waarde ligt in de buurt van het fysiologisch ionenproduct van calcium en anorganisch fosfaat waarbij verkalking kan plaatsvinden. Toevoeging van 10^{-5} M PP_i kon deze verlaging van het oplosbaarheidsproduct teniet doen. Terwijl dus het collageen de verkalking stimuleert, remt het PP_i deze; zelfs in de zeer lage concentratie van 10^{-5} M . Verkalking kan slechts dan plaatsvinden als deze remmer wordt geëlimineerd. Dat nu de alkalische fosfatase in staat was het aanwezige PP_i te verwijderen kon voor bot aangetoond worden door Eaton en Moss (1968) en in zich ontwikkelende hamstermolaren door Wöltgens, Bonting en Bijlvoet (1970).

Het PP_i bleek niet alleen een effect te vertonen bij het begin van de verkalking, maar ook het oplossen van reeds gemineraliseerd weefsel tegen te gaan in dezelfde lage concentraties. Het heeft dus een soort bufferwerking bij het neerslaan en oplossen van het hydroxyapatiet. Het PP_i zou derhalve wellicht therapeutisch gebruikt kunnen worden bij ziektebeelden als enerzijds osteoporose en parodontose en anderzijds tandsteenvorming en door vitamine D geïnduceerde atherosclerose. Bij in vivo experimenten bleken evenwel onfysiologisch hoge doses PP_i nodig te zijn (Schibler et al., 1968) wilde men enig preventief effect op verkalking van de aorta verkrijgen. Het een en ander kon verklaard worden door het feit dat het PP_i niet bestand is tegen chemische en enzymatische hydrolyse waardoor het reeds is geëlimineerd, voordat het gemineraliseerde weefsel kan worden bereikt. Derhalve werd gezocht naar andere stoffen met een identieke werking als het PP_i maar resistent tegen chemische en enzymatische hydrolyse.

Difosfonaten en mineralisering

Difosfonaten bleken stoffen te zijn, die bestand zijn tegen hydrolyse. Zij zijn analoog aan PP_i en bezitten in plaats van het centrale zuurstofatoom in het PP_i een centraal koolstofatoom (fig. 1).

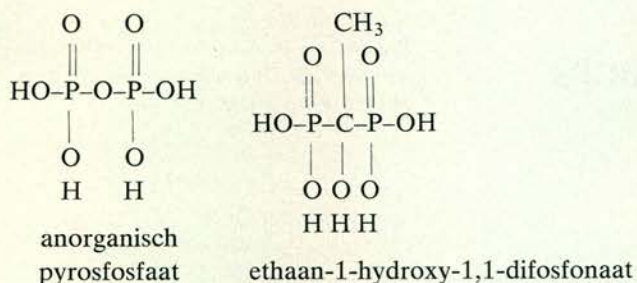


Fig. 1. Structuurformule van anorganisch pyrosfosfaat en ethaan-1-hydroxy-1, 1-difosfaat.

Deze difosfonaten remmen in zeer lage concentratie (10^{-5} – 10^{-7} M) de normale vorming van calciumfosfaat-kristallen in vitro, alsook de pathologische verkalking in vivo (Francis et al., 1969). Zij worden niet gesplitst door de alkalische fosfatase (Wöltgens, Bonting en Bijvoet, 1971).

Het therapeutisch effect van de difosfonaten zou dus groter moeten zijn dan dat van het PP_i . Inderdaad blijkt immobilisatie-, „osteoporose” in de rat te kunnen worden voorkomen door difosfonaten (Fleisch, Russell, Simpson, Mühlbauer, 1969). Niet alleen hiertegen kunnen de difosfonaten worden gebruikt, ook bij het bestrijden van mineralisatiestoornissen in het tand/kaakstelsel kunnen zij worden toegepast. Zo blijkt bijvoorbeeld uit recente artikelen dat het difosfaat Naethaan-1-hydroxy-1,1-difosfaat (EHDP) in 0,5% concentratie bij mensen met sterke tandsteenvorming, dit proces met 39% reduceert (Mühlemann, Bowler, Schait en Bernimoulin, 1970). Sturzenberger, Swancar en Reiter (1971) lieten zien, dat tandpasta met 3% EHDP niet alleen tandsteenvorming voorkomt, maar zelfs vermindering geeft van reeds gevormd tandsteen. Bovendien blijkt bij de rat, difosfaat in het drinkwater bij een concentratie van 100 ppm de tandsteenvorming te remmen, waarbij de hoeveelheid opgenomen water hetzelfde blijft. Fluoride (60 ppm) daarentegen versterkt de tandsteenvorming terwijl er minder water wordt gedronken door de proefdieren (Regolati, Schmid en Mühlemann, 1970).

EHDP heeft bij de rat ook een cariësremmende werking. Bovendien daalt de zuuroplosbaarheid van het glazuur (Regolati en Mühlemann, 1970). De werking van EHDP en NaF bleken uit dat onderzoek onafhankelijk te zijn en daardoor additief. In dit geval bleek het EHDP bij een dosis van 30 mg EHDP $6\text{H}_2\text{O}/\text{kg}/\text{dag}$, de groei van jonge ratten tegen te gaan. Al deze gegevens wijzen er op dat difosfonaten een rol zouden kunnen spelen bij de preventie van tandziek-

ten. Naast de directe werking op de verkalking blijken difosfonaten de verkalking ook indirect te remmen door inactivering van een enzym, dat een belangrijke rol speelt bij de verkalking, namelijk anorganisch pyrosfosfatase (PP_i -ase). Wöltgens et al. (1971) konden aantonen dat drie difosfonaten, waaronder het voornoemde EHDP, de alkalische pyrosfosfatase in calciferende hamstermolaren kunnen remmen door complexering van bivalente kationen, die als co-factor nodig zijn voor de activiteit van het enzym. In het geval van EHDP treedt bovendien remming op door binding op de actieve plaats van het enzym.

Alhoewel meer in vivo experimenten, vooral bij de mens, nodig zijn met difosfonaten, zien de resultaten van de in vitro experimenten er hoopgevend uit, zeker met betrekking tot de preventieve werking ervan bij uitwendig gebruik tegen tandsteenvorming (Mühlemann et al., 1970; Sturzenberger et al., 1971).

Literatuur:

1. Eaton, R. H., D. W. Moss (1968): Partial purification and some properties of human bone alkaline phosphatase. *Enzymologia* 35: 31.
2. Fleisch, H., W. F. Neuman (1961): Mechanisms of calcification, role of collagen, polyphosphate and phosphatase. *Amer. J. Physiol.* 200: 1296.
3. Fleisch, H. (1964): Role of nucleation and inhibition in calcification. *Clin. Orthop. Rel. Res.* 32: 170.
4. Fleisch, H., R. G. G. Russell, H. D. Francis (1969): Diphosphonates inhibit hydroxy apatite dissolution in vitro and bone resorption. *Science* 162: 1262.
5. Fleisch, H., R. G. G. Russell, B. Simpson, R. C. Mühlbauer (1969): Prevention by a diphosphonate of immobilisation „osteoporosis” in rats. *Nature* 223: 211.
6. Francis, M. D., R. G. G. Russell, H. Fleisch (1969): Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo. *Science* 162: 1266.
7. Mühlemann, H. R., D. Bowles, A. Schait, J. B. Bernimoulin (1970): Effect of diphosphonate on human supragingival calculus. *Helv. Odont. Acta* 14: 31.
8. Neuman, W. F., W. H. Neuman (1958): The chemical dynamics of bone material. Chicago-University Press.
9. Regolati, B., R. Schmid, H. R. Mühlemann (1970): The effects of diphosphonate, pyrophosphate and sodium fluoride on drinking habits of Osborne-Mendel Rats. *Helv. Odont. Acta* 14: 34.
10. Regolati, B., H. R. Mühlemann (1970): Effects of diphosphonate and fluoride on caries, fluorine content and dissolution of rat molars. *Helv. Odont. Acta* 14: 37.
11. Robison, R. (1923): The possible significance of hexose phosphoric-esters in ossification. *Biochem. J.* 17: 286.
12. Schibler, D., R. G. G. Russell, H. Fleisch (1968): Inhibition of pyrophosphate and polyphosphate of aortic calcification induced by Vit. D_3 in rats. *Clin. Sci.* 35: 363.

13. *Sturzenberger, O. P., J. R. Swancar, G. Reiter* (1971): Reduction of dental calculus in humans through the use of a dentifrice containing a crystal-growth inhibitor. *J. Periodont.* 42: 7, 416.
14. *Wöltgens, J. H. M., S. L. Bonting, O. L. M. Bijvoet* (1970): Relationship between alkaline phosphatase and anorganic

pyrophosphatase activities in calcifying hamster molars. *Calc. Tiss. Res.* 5: 333.

15. *Wöltgens, J. H. M., S. L. Bonting, O. L. M. Bijvoet* (1971): Influence of sodium-ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate and Mg^{2+} in the anorganic pyrophosphatase. *Isr. J. Med. Sci.* 7: 406.

Adres: Dr. J. H. M. Wöltgens,
De Boelelaan 1115,
Amsterdam.

PREPROTHETISCHE CHIRURGIE (vervolg)

H. TIDEMAN

VIII. Onderzoek van 25 patiënten over een periode van twaalf maanden

Inleiding

Voor het onderzoek van de vestibulumverdieping met behulp van het vrije mucosatransplantaat in de onderen bovenkaak werden 25 patiënten geregistreerd en over een periode van twaalf maanden viermaal onderzocht, waarna de resultaten van dit onderzoek werden beoordeeld.

Om tot een standaardtechniek bij deze operatie te komen werden eerst 15 patiënten geopereerd en de operatietechniek en de resultaten kritisch bezien, opdat eventuele verbeteringen in de methodiek konden worden aangebracht. Op deze manier ontstond ook een bepaalde routine in de behandeling van de geresorbeerde processus alveolaris superior en inferior. Deze 15 patiënten werden niet in het naonderzoek betrokken.

In verschillende klinieken bestaan er onderscheiden opvattingen over de techniek van deze operatie in de onderkaak. In sommige wordt namelijk de gehele omslagplooi verdiept, in andere klinieken wordt dit slechts ter plaatse van het front gedaan. Om het effect van een omslagplooi-verdieping in de molaarstreek te kunnen beoordelen, besloten wij de omslagplooi-verdieping – naast die in het front – slechts te doen aan één zijde van de onderkaak in de molaarstreek. Bij 25 patiënten werden de vestibula alleen rechts verdiept.

De leeftijd van de patiënten, die werden geopereerd, varieerde van 33 tot 72 jaar (grafiek I). De meeste

patiënten behoorden tot de leeftijdsgroep van 40 tot 70 jaar. Dit is niet zo verwonderlijk, daar op gevorderde leeftijd reeds vele patiënten lange tijd edentaat zijn. Er werden weinig patiënten van 70 jaar of ouder geopereerd, omdat hun algemene gezondheidstoestand zodanig was, dat algehele anesthesie meestal niet was geïndiceerd.

Van de onderzochte patiënten waren 20 van het vrouwelijk en 5 van het mannelijk geslacht, hetgeen neerkomt op een verhouding van 4 : 1. Er kan geen verklaring worden gevonden van dit zo duidelijk overheersend aantal vrouwelijke patiënten. Wij konden geen correlatie vaststellen tussen het aantal prothesen, dat voor de patiënten in de loop der jaren was vervaardigd en het aantal jaren, dat de patiënten edentaat waren (grafiek II).

Het aantal vrouwelijke patiënten, waarbij in de onderkaak een vestibulum- en mondbodemverdieping werd uitgevoerd, bedroeg 14. Bij 2 andere werden vestibulum- en tuberplastieken in de bovenkaak gedaan. Bij één patiënte werd zowel een vestibulumplastiek in de onderkaak als in de bovenkaak verricht. Eén onderging dezelfde operatie, nog gecombineerd met een mondbodemverdieping en twee andere patiënten dezelfde operatie, gecombineerd met tuberplastieken (zie diagram).

*Uit de kliniek voor Mondheelkunde
en Chirurgische prothetiek
(Wilhelmina Gasthuis)
van de Universiteit van Amsterdam.
Hoofd: Prof. Dr. G. J. Kusen.*