

Oorspronkelijke bijdragen

Meldingen van tandverkleuring door geneesmiddelen

Samenvatting. Sinds 1979 heeft het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen 37 meldingen van tandverkleuring, toegeschreven aan het gebruik van geneesmiddelen, ontvangen. Het betrof zestien mannen en 21 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van respectievelijk twaalf en 26 jaar. Vooral amoxicilline, doxycycline en minocycline werden als oorzaak gemeld. Tandverkleuring kan formatief (tijdens de dentogenese) en postformatief optreden. Postformatieve tandverkleuring wordt vooral veroorzaakt door antibacteriële en antimicrobiële middelen. Tetracyclinen zijn een bekende oorzaak van formatieve tandverkleuring.

WIT MEC DE, STRICKER BH Ch, PORSIUS AJ. Meldingen van tandverkleuring door geneesmiddelen. Ned Tijdschr Tandheelkd 1996; 103: 3-5.

M.E.C. de Wit, studente Farmacie^{1,2}
B.H. Stricker, Inspecteur voor de
Geneesmiddelenbewaking¹
A.J. Porsius, farmacoloog²

Uit 'het Bureau Bijwerkingen
Geneesmiddelen, Inspectie voor de
Gezondheidszorg te Rijswijk en 'de
afdeling Farmacoepidemiologie en
Farmacotherapie van de
rijksuniversiteit te Utrecht.

Trefwoorden: Geneesmiddelengebruik
– Tandverkleuring

Datum van acceptatie: 27 juli 1995.

Adres: Dr. B.H.Ch. Stricker,
Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen,
postbus 5046, 2280 HK Rijswijk.

1 Inleiding

Bij tandverkleuring wordt onderscheid gemaakt tussen formatieve en postformatieve verkleuring.¹ Men spreekt van formatieve tandverkleuring wanneer de verkleuring het gevolg is van een stoornis ten tijde van de dentogenese. In dergelijk gevallen is meestal tevens sprake van hypoplasie van het tandglazuur.

Bij de postformatieve verkleuringen wordt onderscheid gemaakt tussen endogene en exogene infiltratieve verkleuringen en pseudo-verkleuringen. Bij endogene verkleuring is sprake van een verkleuring van het tandbeen terwijl bij exogene tandverkleuring het glazuur is aangedaan. Bij pseudo-verkleuring is sprake van verkleuring van de tandplaque of van de uit glycoproteïnen bestaande pellicle, en zit de verkleuring dus niet in de tand zelf.

Voor tandverkleuring bestaan meerdere oorzaken, waaronder een aantal zeldzame, zoals thalassemie, sikkelcelanemie en amelogenesis imperfecta. Meer frequente oorzaken van tandverkleuring zijn cariës en fluorose. Tandverkleuring kan ook optreden na het gebruik van bepaalde geneesmiddelen. De bekendste voorbeelden van door geneesmiddelen veroorzaakte tandverkleuring betreffen de stoornis in de dentogenese tengevolge van het gebruik van tetracyclinen (afb. 1) en van het gebruik van fluoride (afb. 2).

Het effect van fluoride treedt vooral op bij een te hoge dosering, waarbij vooral de geringe therapeutische breedte van fluoride van belang is.

Tetracyclinen veroorzaken een gele, onder UV-licht fluorescerende, verkleuring die onder invloed van daglicht een grijsbruine tint kan aannemen. Omdat ze tevens hypoplasie van het tandglazuur kunnen veroorzaken, mogen ze niet voor het achtste levensjaar worden voorgeschreven. Aangezien tetracyclinen de placenta passeren, is ook het gebruik door zwangeren gecontraïndiceerd.

Hieronder beschrijven wij de meldingen van deze bijwerking bij het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen. Alvorens dat te doen, is het goed te vermelden dat de Wereldgezondheidsraad een bijwerking definieert als 'iedere schadelijke, niet-bedoelde werking van een geneesmiddel, dat in de gebruikelijke dosering is toegediend voor de preventie, diagnose of behandeling van een ziekte'.

2 Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen

Sinds 1979 heeft het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen 37 meldingen van tandverkleuringen ontvangen die werden toegeschreven aan het gebruik van geneesmiddelen, waarbij een causaal verband als 'waarschijnlijk' of 'mogelijk' werd beoordeeld volgens eerder beschreven criteria.² De kenmerken van deze meldingen zijn samengevat in tabel I. Door de patiënten zijn de geneesmiddelen in de vorm van tabletten, applicators, suspensies of capsules gebruikt.

De meldingen betreffen 21 vrouwen en zestien mannen met een gemiddelde leeftijd van respectievelijk 26 en twaalf jaar. De leeftijd varieert van één tot 83 jaar. De soort verkleuring bij deze patiënten is grofweg in te delen in vijf groepen: witte (2x), gele (11x), bruine (8x), zwarte verkleuringen (8x) en een groep niet nader door de melder omschreven verkleuringen (8x). In totaal is 29 maal melding gemaakt van verkleuringen veroorzaakt door antibacteriële middelen. Een aantal patiënten heeft tevens andere geneesmiddelen per os gebruikt. Met uitzondering van één patiënt, die naast amoxicilline/clavulaanzuur ook erytromycine gebruikte, kan geen van deze geneesmiddelen met de tandverkleuring in verband worden gebracht.

Een permanente of tijdelijke verkleuring is geconstateerd bij zestien patiënten, in acht gevallen is de verkleuring weer verdwenen en bij dertien patiënten is de afloop niet bekend gemaakt op het moment van de melding.

3 Beschouwing

Gezien het ontstaan van tandverkleuring na het begin van de toediening van een geneesmiddel en het niet meer optreden van de verkleuring na het staken van de toediening, is in de meeste bij het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen gemelde ziektegeschiedenissen een causaal verband aannemelijk.

De meerderheid van de meldingen van tandverkleuring betrof antibacteriële middelen. Geconstateerd wordt dat ook na gebruik van doxycycline en minocycline tandverkleuring werd waargenomen. Deze mogelijkheid wordt weliswaar ook vermeld in de produktinformatie, maar zou beduidend minder frequent en ernstig zijn dan na gebruik van de andere tetracyclinen. Blijkbaar dient te worden benadrukt dat – tenzij sprake is van levens-



Afb. 1. Tandverkleuring tengevolge van het gebruik van tetracycline (met dank aan A.H.B. Schuurs).



Afb. 2. Tandverkleuring tengevolge van overmatig fluoridegebruik (met dank aan A.H.B. Schuurs).

Tabel I. Tandverkleuringen toegeschreven aan het gebruik van geneesmiddelen bij 37 patiënten, die gemeld zijn bij het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen sinds 1979.

Geneesmiddel	Gesl./lft	Bijwerking*
Amoxicilline	M / 1 jr	zwarte tanden
	M / 2 jr	zwart-grijze tандаanslag
	V / 2 jr	gele tanden
	V / 7 jr	bruine verkleuring tanden
	M / 2 jr	gele tanden
	V / 12 jr	gele verkleuring tanden
	V / 56 jr	zwarte verkleuring tanden
	M / 11 jr	witte vlekken tanden
	M / 10 jr	zwarte verkleuring tanden gele tandverkleuring
Amoxicilline/ clavulaanzuur	M / 2 jr	bruine tandverkleuring
	V / 7 jr	gele tandverkleuring
	V / 7 jr	verkleuring tanden
	M / 34 jr	vergeling tandglazuur
	M / 11 jr	gele verkleuring tanden
M / 8 jr	gele tanden	
Minocycline	V / 82 jr	zwarte verkleuring kunstgebit
	V / 31 jr	zwarte verkleuring tanden
	V / 32 jr	tandverkleuring
	M / 17 jr	bruine verkleuring tanden
Doxycycline	V / 7 jr	gele tandverkleuring
	V / 14 jr	bruine tandverkleuring
	V / 25 jr	verkleuring tanden
Ketoconazol	M / 1 jr	tandverkleuring melkgebit
	M / 1 jr	tandverkleuring melkgebit
Erytromycine	V / 39 jr	gele tanden
	V / 25 jr	witte vlekjes tanden
Tetracycline	M / 25 jr	gele verkleuring tanden
	V / 23 jr	bruine verkleuring tanden
Natriumfluoride	M / 4 jr	bruine aanslag tanden
Penicilline	V / 2 jr	gele verkleuring tanden
Bismuthsubcitraat	V / 64 jr	zwarte verkleuring tandbeen
Captopril	V / 39 jr	bruine aanslag tanden
Cisapride	V / 37 jr	bruine verkleuring tanden
INH/Rifampicine	V / 35 jr	tandverkleuring
Penicillamine	M / 66 jr	zwarte verkleuring kunstgebit
Sulfasalazine	V / ? jr	verkleuring van inlays

*Zoals beschreven door de melder.

bedreigende indicaties – het gebruik van minocycline en doxycycline voor het dertiende levensjaar moet worden ontraden.

Daarnaast valt vooral het relatief grote aantal meldingen op dat toegeschreven werd aan het gebruik van amoxicilline, al dan niet in combinatie met clavulaanzuur. Alhoewel ook in andere landen meldingen van tandverkleuring op amoxicilline zijn ontvangen,³ bestaat hier weinig literatuur over. Omdat in sommige meldingen is aangegeven dat de verkleuring van het glazuur mechanisch kon worden verwijderd, lijkt een pseudo-verkleuring het meest voor de hand te liggen. Hiermee in overeenstemming is het gegeven dat amoxicilline niet in het tandweefsel wordt opgeslagen.

Van het gebruik van sommige antimicrobiële stoffen, zoals chloorhexidine, is bekend dat ze een bruine verkleuring veroorzaken. Mogelijk wordt dit veroorzaakt door denaturatie van eiwitten in de pellicle, waardoor onder andere ijzersulfiden kunnen worden gevormd. Daarnaast zou precipitatie van chromogene stoffen uit voedsel van belang kunnen zijn. Mogelijk ook interfereren antibacteriële middelen met de microbiële flora in de mond, met als resultaat de toename van chromogene micro-organismen.

Met uitzondering van de antimicrobiële geneesmiddelen in tabel I, hebben wij geen bevestiging in de literatuur kunnen vinden betreffende de meldingen van tandverkleuring door penicillamine, captopril, sulfasalazine en cisapride. Bij gebruik van bismuth echter is tandverkleuring reeds eerder beschreven.^{3,4}

4 Conclusie

Concluderend kan men stellen dat tandverkleuring als bijwerking voornamelijk wordt gezien na het gebruik van antimicrobiële geneesmiddelen. Met uitzondering van het gebruik van tetracyclinen (en fluoride) vóór het achtste tot dertiende levensjaar, betreft het voornamelijk pseudo-tandverkleuringen, die na behandeling, of na verloop van tijd, spontaan verdwijnen.

Literatuur

- 1 Schuurs AHB. Gebitspathologie. Afwijkingen van de harde tandweefsels. Alphen aan den Rijn: Samsom Stafleu, 1988: 195-200.
- 2 Stricker BHCh. Bijwerkingen van geneesmiddelen: de causaliteitsbeoordeling. Ned Tijdschr Geneesk 1989; 133: 275-80.
- 3 Anonymous. Nothing to smile about. Aust Adv Drug React Bull 1992; 11: 14.
- 4 Burnett JW. Bismuth. Cutis 1990; 45: 220.

Summary

DRUG-RELATED DISCOLORATION OF TEETH

Key word: Tooth discoloration

Since 1979 the Dutch Centre for Monitoring of Adverse Reactions to Drugs received 37 reports of tooth discoloration, attributed to the use of drugs. It concerned sixteen males and 21 females with an average age of respectively twelve and 26 years. Most cases were attributed to the use of amoxicilline (n=16) and doxycycline or minocycline (n=7). Pseudo-discolorations are chiefly caused by antimicrobial agents, possibly by chromogenic precipitates in the pellicle or by overgrowth with chromogenic micro-organisms.

Bladvulling

Iets over kleurverandering bij tanden

Binnen dit thema valt in de eerste plaats de physiologische kleurverandering, die de elementen van het gebit in den loop der jaren ondergaan; zij bestaat in een geleidelijken en algemeen overgang van de lichtere tinten in de jeugd naar een donkerder kleurschakeering op lateren leeftijd. Voor een niet onbelangrijk deel is dit een gevolg van structuurwijziging van het dentin, nl. een geleidelijke vernauwing der tandbeenkanaaltjes en overeenkomstige wandverdicking van de scheden van Neumann. Voor een ander deel wordt zij veroorzaakt door een toename van het aantal (verticale) glazuurbarsten, gevolgd door indringing van kleurstoffen, tengevolge waarvan de lichtbreking in en de algemeene kleurwerking van de glazuurkap sterk beïnvloed wordt. Praktische betekenis in tandheelkundigen zin heeft deze verandering, wijl de kleurgelijkenis van kunsttanden en porseleinen kronen met hun natuurlijke burens daarvoor slechts van tijdelijken aard is met de jaren steeds minder wordt. Ook de anachronistische bleekheid van menige prothese (helaas niet alle!) stamt uit een vroegere levensperiode van den drager of de draagster, toen zij wellicht als natuurgetrouw kon worden aangemerkt.

Naast deze normale kleurverandering staat de pathologische, die wel wordt waargenomen bij exanthematische ziekten, typhus, cholera en icterus. Als zij optreedt, dan vertoont zij zich aan alle elementen, voor zoover deze levende pulpae hebben, en verdwijnt weer met de algemeene ziekteverschijnselen. De tanden vertoonen een roodachtige tint; bij icterus een geelkleuring, overeenkomstig die van de huid en slijmvliezen. Voorwaarde is een doordringen van het pigment tot aan de glazuur-tandbeengrens, wil de verkleuring zichtbaar zijn, daar het dentin slechts in zeer dunne lagen doorschijnend is. De verklaring van dit verschijnsel danken wij aan de onderzoekingen van Fish, die aangetoond heeft, dat er in de tandbeenkanaaltjes en hun anastomosen van de pulpa naar de periferie een voortdurende lymphestroom onderhouden wordt. De haemoglobine, resp. de galkleurstof wordt met deze vloeistofcirculatie door het tandbeen gevoerd tot aan het email. Met de genezing en de afbraak der pigmenterende stof in het organisme, wordt zij ook geleidelijk weer aan het tandbeen onttrokken, hetgeen resulteert in een terugkeer van de normale tandkleur.

Voor den tandarts van meer belang is de pathologische kleurverandering der afzonderlijke gebitselementen, die haar oorsprong vindt in de pulpa. Voorwaarde voor het ontstaan is necrose van de pulpa, hetzij als gevolg van traumatisch geweld (val, slag, stoot), waardoor de voeding van dit orgaan lang genoeg gestoord wordt tot beneden zijn 'bestaansminimum' om het van 'gebrek' te doen omkomen, dan wel door de celvergiftigende werking van arseen. Tot diens geluk treedt de gevreesde acute kleurverandering slechts in betrekkelijk weinig gevallen voor den leek merkbaar op; men kan zich voorstellen dat zij afhankelijk is van de *volgorde* der de necrose begeleidende verschijnselen. (...)

Behalve deze acute verandering van kleur, die ook den patient wegens de snelheid van haar ontstaan en intensiteit niet ontgaat, kennen wij nog de geleidelijk optredende verkleuring. Als regel ontstaat zij in aansluiting aan de (onbehandelde) traumatische necrose. Hier geen lymphestrooming meer om de miskleurige ontledingsproducten naar de periferie van het tandbeen te stuwen, alleen door middel van een uiteraard langzame diffusie zullen deze hun weg kunnen vinden tot onder het glazuur, wat zich klinisch openbaart in een toenemende blauwgrijze pigmentatie.

Nog dient volledigheidshalve vermeld te worden de mogelijke kleurverandering door het gebruik van medicamenten bij de wortelkanaalbehandeling, die hetzij zelve aan ontleding onderhevig, of wel door opvolgend gebruik van andere omgezet worden in gekleurde verbindingen. Zoo is volgens Prinz de eugenol, het hoofdbestanddeel van kruidnagel- en kaneelolie, de voornaamste oorzaak van verkleuring door het gehalte aan furfurol, een kleurloze aldehyde, die echter onder invloed van licht en lucht spoedig bruin wordt. Deze opvatting is met de praktijk niet in overeenstemming. Gevaarlijk is het gebruik van phenol en antiformin, die samen een groenachtige kleur doen ontstaan. Ook hier is de weg van de pulpakamer naar de periferie alleen door diffusie gegeven en zal pas een langer tijdsverloop het onaesthetisch resultaat zichtbaar doen worden. (...)

Bron: P.H. Buisman. Iets over kleurverandering bij tanden. Tijdschr Tandheelkd 1936; 43: 248-54.