



A. Vissink¹
 A. van Nieuw
 Amerongen²
 E.Th.H.G.J. Oremus³

De invloed van geneesmiddelen op het orofaciale gebied

Samenvatting

Trefwoorden:

- Geneesmiddelen
- Bijwerkingen
- Orofaciale gebied

Uit 'de Kliniek voor Mond-
 ziekten, Kaakchirurgie en
 Bijzondere Tandheelkunde
 van het Academisch Zieken-
 huis Groningen, ²de afdeling
 Orale Biochemie uit Sector
 Orale Biochemie van het
 Academisch Tandheelkundig
 Centrum Amsterdam en ³de
 Ziekenhuis Apotheek van het
 Academisch Ziekenhuis
 Groningen.

Datum van acceptatie:

31 mei 1999.

Adres:

Dr. A. Vissink
 AZ Groningen
 Postbus 30.001
 9700 RB Groningen

Het orofaciale gebied staat blootgesteld aan de schadelijke invloed van een groot aantal endogene en exogene factoren. Hiertoe behoort ook het gebruik van geneesmiddelen. Geneesmiddelen worden niet alleen toegepast om afwijkingen in het orofaciale gebied te behandelen, maar veel vaker is sprake van bijwerkingen op de orofaciale weefsels van door de patiënt zelf gebruikte of door de (tand)arts voorgeschreven medicatie. In dit artikel wordt ingegaan op zowel de factoren waarmee de tandarts rekening moet houden bij het voorschrijven van een bepaald geneesmiddel als op de 'orofaciale' bijwerkingen van door hem en anderen toegepaste geneesmiddelen.

VISSINK A, NIEUW AMERONGEN A VAN, OREMUS ETHHGJ. De invloed van geneesmiddelen op het orofaciale gebied. Ned Tijdschr Tandheelkd 1999; 106: 254-263.

Inleiding

De tandarts moet zich bewust zijn van de contra-indicaties en bijwerkingen van de geneesmiddelen die hij voorschrijft. Hij moet echter ook kunnen inschatten of door andere geneeskundigen voorgeschreven of door de patiënt gebruikte vrij verkrijgbare (genees-)middelen gevolgen hebben voor zijn tandheelkundig handelen c.q. een verklaring kunnen zijn voor veranderingen in het orofaciale gebied die door hemzelf en/of door de patiënt worden opgemerkt. Met betrekking tot de tandheelkunde zelf kan in zijn algemeenheid worden gesteld dat bij normaal gebruik de door de tandarts voorgeschreven medicatie zelden tot problemen zal leiden bij een gezond persoon. Een belangrijke uitzondering hierop vormen vermoedelijk allergische reacties op antibiotica. Problemen kunnen vrijwel altijd worden voorkomen door een goede medische anamnese bij het voorschrijven van medicamenten aan patiënten. Meestal kan men in geval van kinderen en ouderen volstaan met het aanpassen van de dosering, maar in voorkomende gevallen mogen bepaalde medicamenten niet worden toegepast. Bij twijfel of een bepaald medicament mag worden toegepast, biedt het Farmacotherapeutisch Kompas meestal uitkomst. Zonodig kan ook de huisarts, de behandelend medisch specialist en/of de apotheker worden geraadpleegd.

In het eerste deel van dit artikel worden kort een tweetal factoren beschreven die een rol spelen bij het voorschrijven van een geneesmiddel, namelijk de relatie tussen geneesmiddel en leeftijd van de patiënt en de relatie tussen geneesmiddel en gezondheidstoestand van de patiënt. In het tweede deel van dit artikel wordt nader ingegaan op een aantal bijwerkingen van geneesmiddelen die gevolgen hebben voor het mondmilieu. Veelal betreft dit geneesmiddelen die door andere medici zijn voorgeschreven c.q. door de patiënt als huismiddel of homeopathisch therapeutikum worden toegepast.

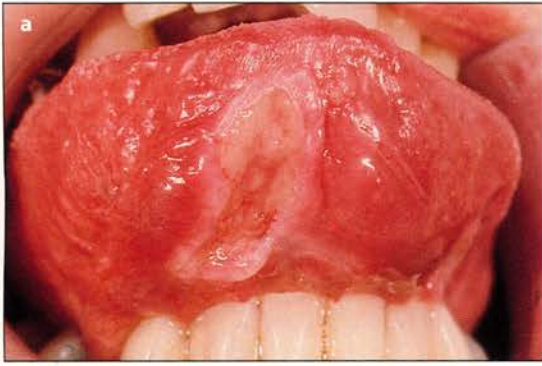
Relatie tussen leeftijd en geneesmiddelen

Kinderen

Naast de problemen die men bij kinderen heeft met betrekking tot het toedienen van de medicatie en daarmee samenhangend de therapietrouw, vormen een juiste dosering en het al dan niet mogen toepassen van een bepaald medicament zo mogelijk een nog groter probleem. Aanpassing van de dosis kan bij het toedienen van geneesmiddelen aan bijvoorbeeld zuigelingen niet als vanzelfsprekend gebeuren volgens eenvoudige regels. Talrijke formules zijn opgesteld met daarin variabelen als de leeftijd, het lichaamsgewicht en het lichaamsoppervlak. Veelal zijn dergelijke formules niet meer dan een ruwe benadering. Voor elk geneesmiddel moet een dergelijke dosisaanpassing afzonderlijk worden vastgelegd. Factoren die bij het opstellen van een doseringsschema een belangrijke rol spelen zijn, naast de gevoeligheid van de zich ontwikkelende organen voor een bepaald geneesmiddel, de mate van absorptie en distributie, en de snelheid van afbraak en uitscheiding van het toegediende medicament (Wesseling en Neef, 1990; Dipiro *et al*, 1997).

Met betrekking tot de absorptie van een geneesmiddel kan onder andere worden gesteld dat de opname uit het maag-darmkanaal bij een premature baby geheel anders is dan die bij het oudere kind en volwassenen (o.a. afhankelijk van pH en passagesnelheid). Hetzelfde geldt voor intramusculair toegediende medicamenten (o.a. vasomotore instabiliteit). In geval van het jonge kind kunnen – in vergelijking tot volwassenen – via beide toedieningswegen de toegediende medicamenten in versterkte of verminderde mate worden opgenomen. Dit gegeven is niet altijd goed te voorspellen. Eenvoudiger te begrijpen is de versterkte mate van absorptie van medicamenten bij percutane toediening. Bij neonaten is immers de epidermale barrière (stratum corneum) nog niet geheel ontwikkeld en is de huid sterker gehydrateerd.

Bij de distributie van een geneesmiddel spelen factoren zoals extracellulair volume, totale lichaams-



Afb. 1. Gebruik van NSAIDs kan leiden tot ulceraties van de orale mucosa.

a. Tongulus gerelateerd aan het gebruik van indometacine (met dank aan dr. G.M. Raghoebar).

b. Tongulus gerelateerd aan het gebruik van fenylbutazon (met dank aan dr. F.K.L. Spijkervet).

water en plasma-eiwitbinding van geneesmiddelen een belangrijke rol. Het totale lichaamswater als percentage van het lichaamsgewicht bedraagt 94% bij de foetus, 85% bij premature baby's, 78% bij à term baby's en daalt vervolgens geleidelijk tot circa 60% bij volwassenen. Het extracellulair volume daalt van 50% bij prematuren tot 19% bij volwassenen.

De afbraak (biotransformatie) van lichaamsvreemde verbindingen vindt voornamelijk plaats in de lever door 'geneesmiddel-metaboliserende enzymen'. De activiteit van deze enzymen is aanvankelijk laag, maar neemt toe bij toenemende hoeveelheden. De biotransformatie van geneesmiddelen verloopt in zijn algemeenheid langzamer bij kinderen dan bij volwassenen. Na de geboorte neemt de biotransformatiesnelheid tamelijk snel toe. Deze toename kan relatief gezien zo snel verlopen dat van bepaalde geneesmiddelen bij kinderen zelfs een hogere dosis per kg noodzakelijk kan zijn dan op latere leeftijd.

De uitscheiding van de (biogetransformeerde) geneesmiddelen verloopt voornamelijk via de nieren. Deze nierfunctie is na de geboorte nog zeer immatuur. De rijping kan weken tot zelfs één jaar in beslag nemen.

Ouderen

Algemeen wordt aangenomen dat oudere personen een grotere gevoeligheid voor geneesmiddelen hebben dan jongeren, waardoor bij ouderen vaak met een lagere dosis van een bepaald geneesmiddel kan worden volstaan. Hiervoor zijn zowel farmacodynamische als farmacokinetische redenen aan te voeren (Wesseling en Neef, 1990; Dipiro *et al.*, 1997; Brody *et al.*, 1998).

Farmacodynamisch wordt vermoed dat op latere leeftijd bepaalde organen of regulatiemechanismen intrinsiek gevoeliger worden voor geneesmiddelen c.q. het aantal receptoren is veranderd door de veranderde lichaamssamenstelling. Dit heeft consequenties voor de toepassing van onder andere bepaalde psychofarmaca en cardiovasculair werkende agentia, die bij ouderen lager gedoseerd moeten worden.

Farmacokinetisch spelen naast de absorptie van het geneesmiddel uit het maag-darmkanaal en de verdeling van het geneesmiddel over de verschillende lichaamscompartimenten, de verminderde uitscheiding via de nier en de verminderde biotransformatie door de lever een rol. Op oudere leeftijd neemt immers de glomerulaire filtratie in de nier af en daarmee de

snelheid waarmee geneesmiddelen in de urine worden uitgescheiden. Daarnaast is de biotransformatie van geneesmiddelen onder meer afhankelijk van de enzymactiviteit in en de doorbloeding van de lever, die beide afnemen op latere leeftijd.

Bekende voorbeelden van geneesmiddelen waarvan de dosering moet worden aangepast bij ouderen zijn de anticholinergica (anticholinergisch syndroom), benzodiazepinen (benzodiazepine-gerelateerde depressie) en de non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). De tandarts moet vooral met dit laatste gegeven rekening houden, omdat NSAIDs steeds vaker binnen de tandheelkunde worden toegepast. Bovendien kunnen NSAIDs ook ulceraties van de orale mucosa veroorzaken (afb. 1). NSAIDs, zoals ibuprofen en naproxen, vormen zelfs één van de belangrijkste redenen voor ziekenhuisopnamen als een gevolg van medicamentgebruik onder ouderen (Brody *et al.*, 1998). NSAIDs kunnen gastritis en maagbloedingen veroorzaken als een gevolg van erosieve werking op de mucosa van de maag en vermindering van de prostaglandine-gemedieerde mucosabarrière. Recentelijk is ook aangetoond dat NSAIDs kunnen leiden tot een vermindering van het effect van antihypertensiva. Ten slotte kan het gebruik van NSAIDs leiden tot nierschade. Bij het voorschrijven van geneesmiddelen aan ouderen kan men het beste gebruikmaken van de onderstaande aanbevelingen (Brody *et al.*, 1998):

- Een zorgvuldige medische anamnese afnemen;
- Welke medicatie gebruikt de patiënt (inclusief alle zonder recept verkrijgbare en homeopathische middelen);
- Kennis van de farmacologie van de verschillende middelen;
- Lage aanvangsdosering, dosering ophogen op geleidelijke van het effect;
- Eenvoudig voorschrift (goede therapietrouw);
- Inschatting of de patiënt in staat is de voorgeschreven medicatie tot zich te nemen (o.a. visueel, motorisch, cognitief);
- Geregelde controle op gebruik en verwacht effect;
- Nieuwe symptomen kunnen een gevolg zijn van de toegepaste medicatie.

Relatie tussen gezondheidstoestand en geneesmiddelen

De 'gezondste ziekte' waarbij men rekening moet houden met de toediening van geneesmiddelen is de



Afb. 2. Allergische huidreactie (uitslag) op amoxicilline (met dank aan dr. G.M. Raghoobar).

Afb. 3. Candidiasis bij een patiënt die inhalatiesteroïden (beclomethason) gebruikt. Bij deze patiënt kenmerkte zich de afwijking door een glossitis rhomboidea mediana. Veelal kan de ontwikkeling van candidiasis worden voorkomen c.q. worden afgeremd door het spoelen van de mondholte na het gebruiken van de inhalator.

zwangerschap. Of en welk gevolg de toediening van een medicament heeft op het embryo of de foetus is sterk afhankelijk van de periode waarin het desbetreffende medicament wordt gebruikt. De eerste dagen na conceptie, vóór nidatie (innesteling) is opgetreden, wordt een beschadigde bevruchte eicel waarschijnlijk uitgestoten. Vervolgens volgt een gevoelige periode die verschillend is per orgaansysteem. Vanaf de twaalfde week komt het in zijn algemeenheid niet meer tot misvormingen, maar kan er wel functionele beschadiging optreden (Wesseling en Neef, 1990; Dipiro *et al*, 1997). Van een groot aantal geneesmiddelen is nog niet volledig bekend of zij mogen worden toegepast tijdens de zwangerschap. Om te beoordelen of men een bepaald geneesmiddel al dan niet tijdens de zwangerschap mag toepassen kan men het Farmacotherapeutisch Kompas raadplegen.

Een tweede probleem waarmee men ook bij gezonde personen kan worden geconfronteerd, is de allergische reactie op geneesmiddelen. Bekend in de tandheelkunde zijn de overgevoelighedsreacties voor antibiotica (afb. 2). Hierbij moet men een echte overgevoelighedsreactie met bijvoorbeeld exantheem onderscheiden van andere bijwerkingen zoals misselijkheid, braken en diarree. Deze laatste bijwerkingen berusten niet op een allergie, maar bijvoorbeeld in geval van diarree veelal op een verstoring van commensale flora bij de desbetreffende patiënt. De overgevoelighedsreacties op antibiotica zijn meestal niet dosisafhankelijk en betekenen dus een absolute contra-indicatie voor het middel waarvoor de patiënt overgevoelig is. Dit gegeven geldt ook meestal voor andere medicamenten waarvoor de patiënt overgevoelig kan zijn. Vaak is er tevens een overgevoeligheid voor chemisch verwante middelen (kruisovergevoeligheid). Overgevoelighedsreacties komen naar verhouding veel voor bij gebruik van penicilline; soms wordt daarbij een kruisovergevoeligheid met cefalosporines waargenomen. Wat minder frequent en dan dikwijls in andere verschijningsvormen, kunnen overgevoelighedsreacties voorkomen bij aminoglycosiden, chlooramfenicol en sulfonamiden. Bij HIV-patiënten worden dikwijls reacties als exantheem en koorts waargenomen (vooral door cotrimoxazol). Lokale toediening op de huid of de

mucosa kan sensibiliserend werken (Porter, 1998; Farmacotherapeutisch Kompas 1998). Vele andere geneesmiddelen kunnen ook tot allergische reacties leiden, bijvoorbeeld een fotoallergische reactie op het gebruik van eugenol, chloorhexidine, sulfonamiden en fenothiazinederivaten en een allergische contactdermatitis op basis van bijvoorbeeld perubalsem (Hensten-Pettersen, 1998).

In geval van medisch gecompromitteerde patiënten, in het bijzonder in geval van afwijkingen die gepaard gaan met nier-, lever- en/of hartinsufficiëntie en hematologische afwijkingen, mogen bepaalde geneesmiddelen niet worden toegepast of moeten zij in een andere dosering worden toegepast. Vooral bij ouderen krijgt men hier regelmatig mee te maken (Parker *et al*, 1995; Yuen, 1990). Voor nadere informatie wordt verwezen naar de verschillende leerboeken (Wesseling en Neef, 1990; Dipiro *et al*, 1997; Brody *et al*, 1998).

Bijwerkingen en interacties

Alle geneesmiddelen hebben één of meer bijwerkingen. Daarnaast kan bij gelijktijdige toepassing van meerdere geneesmiddelen sprake zijn van interacties indien deze geneesmiddelen elkaars werking beïnvloeden. Aangezien ouderen gemiddeld meer medicamenten gebruiken dan jongeren, worden dergelijke bijwerkingen en interacties van geneesmiddelen vaker bij oudere patiënten gezien.

Deze bijwerkingen en interacties kunnen ook het orofaciale gebied betreffen en variëren van gering tot invaliderend (Gebel en Hornstein, 1982; Nater *et al*, 1983; Wilmes en Landthaler, 1986; Matthews, 1990; Scully en Cawson, 1998; Vissink *et al*, 1992 en 1999). Een aantal bijwerkingen van geneesmiddelen waarmee de tandarts te maken kan krijgen, staat vermeld in de appendix. Van een aantal geneesmiddelen uit de verschillende groepen wordt het achterliggende mechanisme nader omschreven in de volgende paragrafen. Deze opsomming geeft een indruk van de mogelijke bijwerkingen van geneesmiddelen met betrekking tot het orofaciale gebied en moet niet als volledig worden beschouwd.

Naast bijwerkingen van een voorgeschreven geneesmiddel moet de tandarts ook rekening houden met interacties tussen het voorgeschreven medicament en de overige medicamenten die de patiënt gebruikt. Voorbeelden van een dergelijke interactie zijn: versterking van het effect van anticoagulantia (sommige antibiotica en orale anticoagulantia), vermindering van de anticonceptieve werking (antibiotica en orale anticonceptiva), verhoogde bloedingsneiging (acetylsalicylzuur en orale anticoagulantia), vermindering van het effect van anticoagulantia (carbamazepine en orale anticoagulantia), toename van nefrotoxiciteit (cefalosporines en diuretica) en toename van het sederend effect (diazepam en antihistaminica).

Een laatste probleem dat genoemd moet worden, is de toedieningsvorm van de geneesmiddelen. Aan een aantal geneesmiddelen wordt bijvoorbeeld suiker

toegevoegd als smaak- of conserveringsmiddel. Dit kan leiden tot carieuze aantasting van de gebitselementen, vooral als een dergelijk middel gedurende meerdere minuten in de mond moet worden gehouden of voor het slapen wordt ingenomen. Een soortgelijk probleem doet zich voor bij suiker bevattende (drager voor het medicament) aerosolen. Dergelijke aerosolen leiden in voorkomende gevallen tot candidiasis (afb. 3). Door suikers te vervangen door niet of moeilijker fermenteerbare zoetstoffen als sorbitol, xylitol, glycerol, saccharine en aspartaam kan dit probleem voor een groot deel worden ondervangen. Een zelfde probleem kan gelden voor geneesmiddelen waaraan een voedingszuur, zoals citroenzuur, is toegevoegd (erosie, mucosairritatie) of andere middelen die een chemische irritatie van de orale mucosa kunnen veroorzaken. Een juiste receptuur, bijvoorbeeld een coating of een capsule, of het naspoelen van de mondholte kan hiervoor een oplossing zijn.

Gebitselementen

Bekende oorzaken voor endogene verkleuringen van de gebitselementen zijn het gebruik van tetracyclines en overmatig fluoridengebruik in de periode van de aanleg van de gebitselementen. Dit komt vooral voor bij jonge kinderen. Tussen het gebruik van bijvoorbeeld tetracycline en de doorbraak van de verkleurde gebitselementen kan enkele jaren verschil bestaan. Dit maakt het vaststellen van een causaal verband in voorkomende gevallen moeilijk. Van de tetracyclines blijkt minocycline zelfs de radices van doorgebroken gebitselementen te kunnen verkleuren. Voorts kan minocycline een verkleuring van de orale mucosa veroorzaken, mogelijk door het doorschemeren van in het onderliggend bot opgenomen minocycline. Na de doorbraak kan een overmaat of een tekort aan fluoride eveneens leiden tot witte of bruine verkleuringen van de gebitselementen.

Bekende oorzaken voor exogene verkleuringen zijn, naast algemene factoren als roken, thee en voedselbestanddelen, de orale ijzerpreparaten en de alom toegepaste mondspoelingen op basis van chloorhexidine of hexetidine. Deze verkleuring kan na het staken van de therapie op relatief eenvoudige wijze mechanisch worden verwijderd, in geval van langdurig gebruik behoeft de patiënt hierbij vaak hulp van de tandarts of de mondhygiënist.

Gingiva

Hyperplasie van de gingiva is een bekend probleem bij toepassing van het anti-epilepticum fenytoïne (afb. 4a), immunosuppressiva (afb. 4b) en calciumantagonisten.



giëne worden afgeremd, maar niet altijd worden voorkomen. In voorkomende gevallen moet na het instellen van een goede mondhygiëne een chirurgische correctie worden uitgevoerd. Vanwege het feit dat niet alle fenytoïne-gebruikers een hyperplasie van de gingiva ontwikkelen, suggereerden Hassell en Gilbert (1983) dat bij patiënten die deze afwijking wel ontwikkelen, een voor fenytoïne gevoelige subpopulatie van gingivale fibroblasten aanwezig is. Willershausen et al (1994) stelden dat nifedipine (calciumblokker) een direct effect heeft op de proliferatie van fibroblasten. Williamson et al (1994) stelden dat toepassing van ciclosporine A (immunosuppressivum) leidt tot een verhoging van de expressie van het gen voor interleukine-6 met als gevolg hyperplasie van de gingiva. Recentelijk poneerden echter Marshall en Bartold (1998) een meer algemeen geldende theorie. Volgens deze auteurs zou de hyperplasie berusten op een inhibitie van de apoptose (geprogrammeerde celdood) en een afname van de door cytoplasmatisch calcium gemoduleerde collagenase activiteit.

Pigmentatie van de gingiva wordt vooral toegeschreven aan stimulering van de melanineproductie op basis van de gebruikte medicatie c.q. aan de accumulatie in de gingiva van zware metalen als kwik en lood.

Tong

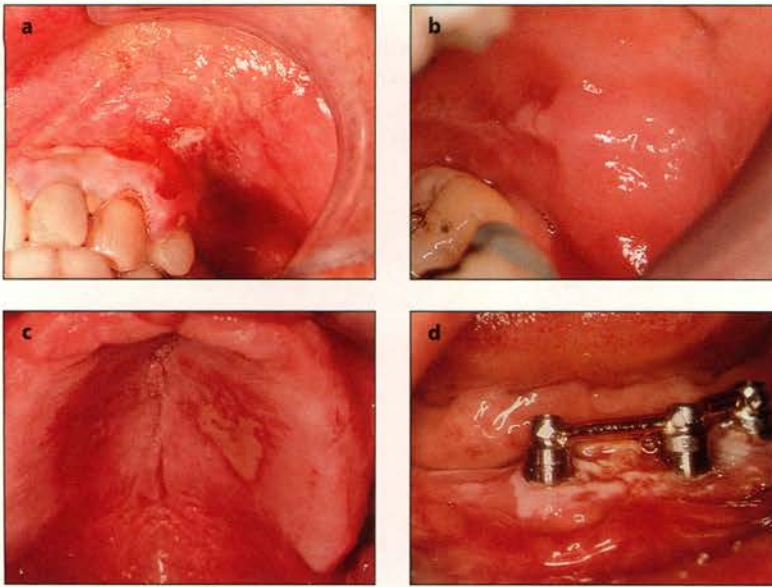
Bij een groot aantal ziektebeelden komen smaakveranderingen voor, zoals bij mucositis, speekselklieraandoeningen, darmfunctiestoornissen, lever- en nierfunctiestoornissen, multipele sclerose, hoofd-halstumoren en traumata, zwangerschap en auto-immuunziekten. Smaakveranderingen kunnen ook optreden als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen. Deze smaakveranderingen verdwijnen in de regel na het staken van de medicatie. Meestal betreft het zogenaamde gedissocieerde veranderingen van de smaak, waar-



Afb. 4. Gingiva hyperplasie.

a. Op basis van difantoinagebruik (met dank aan drs. M. Hoff).
b. Op basis van cyclosporinegebruik (met dank aan drs. C. Stellingsma).

Afb. 5. Angioneurotisch-oedeem van de tong op basis van het gebruik van enalapril (met dank aan drs. N.M. Timmen-ga).



Afb. 6. Enige vormen van chemische irritatie van de orale mucosa. a. Homeopatische middelen kunnen irriterende agentia, zoals alcohol, bevatten. Bij een patiënte die haar mond spoelde met Echinaforce ontwikkelde zich een erosieve afwijking van de orale mucosa (met dank aan dr. G.M. Raghoobar). b. Bij 'kiespijnklachten' hebben sommige patiënten de neiging terug te grijpen op oude 'huismiddeltjes' zoals het spoelen met koude alcoholische dranken. Deze patiënt ontwikkelde daarop een zogenaamde 'whisky burn' van de buccale mucosa in de regio 37 (met dank aan dr. F.K.L. Spijkervet). c. Een alom beproefde therapie bij monddroogheidsklachten is gustatoire stimulatie. Deze bestraalde patiënt ontwikkelde palatinaal ulceraties ten gevolge van het langdurig zuigen op pepermuntjes (met dank aan dr. F.K.L. Spijkervet). d. Bij een patiënt die te langdurig een chloorhexidine gel rond zijn suprastructuur appliceerde ontwikkelde zich een irritatie van de mucosa (met dank aan dr. F.K.L. Spijkervet).

bij vooral de veranderde waarneming van zoet opvallend is. Opmerkelijk is dat vooral geneesmiddelen die sulfhydryl (SH) groepen bevatten de smaakfunctie kunnen verstoren. Deze functionele groep is onder andere in staat een reactie aan te gaan met de restgroep van het aminozuur cysteïne. Mogelijk kunnen deze farmaca de smaakeiwitreceptor blokkeren. Ook niet-medicamenteuze SH-reagentia reduceren bijvoorbeeld de zoetsmaak (Van Nieuw Amerongen, 1994).

Met betrekking tot de mondspoelmiddelen leidt het gebruik van de veel toegepaste chloorhexidine en hexetidine oplossingen veelvuldig tot een onaangename c.q. verminderde smaakgevoelens. Hieraan zou een beschadiging van de celwanden van de smaakbepalers ten grondslag liggen. Bij lage dosering is dit effect reversibel.

Naast de smaakveranderingen kunnen verschillende geneesmiddelen een slechte adem als bijwerking geven. Ook hier spelen vooral de zwavelbevattende geneesmiddelen een voorname rol. Daarnaast zijn geneesmiddelen die een metaalion bevatten een bekende oorzaak (Van Nieuw Amerongen, 1994).

Een indrukwekkende bijwerking is het angioneurotisch-oedeem dat kan optreden bij het gebruik van angiotensine convertering enzyme (ACE) remmers, geneesmiddelen die worden toegepast bij de behandeling van hoge bloeddruk en decompensatio cordis (afb. 5). Toepassing van bijvoorbeeld enalapril (Renitec®) kan na jarenlang gebruik plotseling leiden tot het ontwikkelen van een angio-oedeem van de orofaryngeale en laryngeale weefsels, hetgeen een levensbedrei-

gende dyspnoe tot gevolg kan hebben. Bij de ontwikkeling van het angio-oedeem speelt het bradykinine-metabolisme een rol. ACE-remmers veroorzaken onder meer een concentratie-toename van bradykinine hetgeen onder andere resulteert in vasodilatatie en verhoogde capillaire permeabiliteit. Het bradykinine zorgt via het kinine-kallikreïne-systeem voor een toename van de prostaglandineconcentratie, welke extra vasodilatatie en vaatpermeabiliteit veroorzaakt. Tussen het renineangiotensine-systeem, het kallikreïne-reninesysteem en het prostaglandinemechanisme bestaan complexe reacties. Mestceldegranulatie kan het reactiemechanisme completeren (Timmenga *et al*, 1996).

Orale mucosa

Een bekende en vroeger relatief frequent waargenomen veroorzaker van ulceraties van de orale mucosa is acetylsalicylzuur. Bij de bestrijding van tandpijn bleken sommige patiënten een aspirine (acetylsalicylzuur) tussen de wang en het oorzakelijke gebits-element te klemmen. Ten gevolge van de zuurwerking ontstond een ulcus, de zogenaamde 'aspirin burn'. Een dergelijk ulcus geneest gewoonlijk binnen één week. Daarnaast kan acetylsalicylzuur dat op een dergelijke wijze wordt gebruikt ook aanleiding geven tot het ontstaan van tanderosie. Op een soortgelijk fenomeen berusten de slijmvlieslaesies en tanderosie die weleens worden gezien na het gebruik van vitamine C-tabletten, vooral als de met citroenzuur aangezuurde vorm wordt gebruikt (ascorbinezuur is bitter). Chemische irritatie van de orale mucosa kan ook worden gezien na blootstelling aan bijvoorbeeld homeopatische middelen (afb. 6a), alcoholische dranken (afb. 6b), gustatoire stimulantia (afb. 6c) en zelfs chloorhexidine gel (afb. 6d).

De lichenoïde reacties op geneesmiddelen zijn gewoonlijk vooral in het posterieure deel van de buccale mucosa gelokaliseerd en gelijken klinisch sterk op lichen planus (Sapp *et al*, 1997; Wood en Goaz, 1997). De laesies kunnen pijnlijk zijn, in dat geval is er centraal vaak sprake van een erythemateus aspect c.q. een erosie. Dergelijke laesies zijn omgeven met een radiaal aspect van witte striae. De meer rustige laesies hebben vaak een hyperkeratotisch aspect, dat zich uit in een witte lijntekening (striae van Wickham). Staken van de medicatie leidt meestal tot het verdwijnen van de afwijking. Ernstige vormen van lichenoïde geneesmiddelenreacties kunnen gelijken op erythema multiforme. Een bijzonder fenomeen doet zich voor bij de lichenoïde reacties. Anti-malaria middelen, zoals chlo-roquine kunnen zowel lichenoïde reacties oproepen als reeds bestaande lichenoïde reacties doen verdwijnen.

Infecties en/of ulceratieve afwijkingen van de orale mucosa zijn vaak gerelateerd aan het gebruik van antibiotica, corticosteroiden, immunosuppressiva, cytostatica en speekselsecretieremmende middelen. Twee belangrijke mechanismen achter deze afwijkingen zijn het directe effect van deze middelen op de proliferatie

van de mucosa (snel delend weefsel) en het moduleren van de samenstelling van de orale flora door het inhibitorische effect van geneesmiddelen op de speekselklierfunctie. Daarnaast kunnen blaarvorming en oedeem van de orale mucosa optreden als een bijwerking van medicamentgebruik, onder andere pemphigoïde en pemphigusachtige reacties.

Speekselklieren

De in de literatuur meest frequent gerapporteerde bijwerking van geneesmiddelen in het orofaciale gebied is die op de speekselklieren, in het bijzonder het effect van deze middelen op de speekselsecretie. Hierbij moet men evenwel altijd in ogenschouw nemen dat in het merendeel van de gevallen de capaciteit van de speekselklieren tot het afscheiden van speeksel ten gevolge van het gebruik van farmaca niet is veranderd. De speekselklieren kunnen derhalve worden geremd of geactiveerd tot de productie en afgifte van speeksel.

Hyposialie is vooral een lastig probleem voor de patiënt die hieraan lijdt, hypersialie is een probleem waar vaak zowel de patiënt als de omgeving onder kunnen lijden. De patiënten kunnen bijvoorbeeld worden geplaagd door ontstoken mondhoeken, gevoelens van misselijkheid, een nat hoofdkussen bij het ontwaken en het besmeuren van de kleding (kwijlen). Dit laatste is, naast het hinderlijke spreken met consumptie, in sociaal opzicht vaak storend en contact belemmerend. In geval van een medicamenteus gerelateerde hypersialie moet worden gepoogd, door het zo mogelijk stopzetten of het vervangen van het geneesmiddel c.q. het aanpassen van het doseringsschema, de 'kwijlklacht' tot een acceptabel niveau te verminderen.

Een medicamenteus geïnduceerde hyposialie is een in omvang veel groter probleem. Circa 25% van de ouderen lijdt aan enige vorm van monddroogheid en in meer dan 90% van de gevallen ligt hieraan medicamentgebruik ten grondslag. Atrofiëring van de speekselklieren wordt soms gezien bij patiënten die jarenlang geneesmiddelen met een inhibitorisch effect op de speekselsecretie moeten innemen. Alleen in een dergelijke situatie is dus sprake van een verminderde secretiepotentie van de speekselklieren. Bij kortdurende toepassing wordt een dergelijk effect eigenlijk nooit gezien. In tabel 1 worden een aantal groepen opgesomd van farmaca die monddroogheid kunnen veroorzaken. In een artikel van Vissink et al (1992) wordt nader ingegaan op de achtergronden van de medicamenteus geïnduceerde hyposialie en wordt een uitgebreide lijst gegeven van op de Nederlandse markt verkrijgbare geneesmiddelen die monddroogheid kunnen veroorzaken. De therapie richt zich in eerste instantie op aanpassing van de door de patiënt gebruikte medicatie alvorens tot symptomatische behandeling over te gaan. De onderstaande richtlijnen kunnen worden aangehouden voor de aanpassing van het medicatieschema van de patiënt met als doel het remmende effect van de toegepaste medicatie op de speekselsecretie te verminderen:

Tabel 1. Groepen van medicamenten die de speekselsecretie kunnen verminderen. Binnen één groep resulteren de verschillende medicamenten in verschillende niveaus van remming van de speekselsecretie waardoor aanpassing van het medicatieschema een gunstig effect kan sorteren.

Analgetica	Expectorantia
Anticonvulsiva	Parasympaticolytica
Anti-emetica	Psychotrope medicamenten
Antihistaminica	- CZS-neurodepressiva
Antihypertensiva	- Benzodiazepinen
Antiparkinsonmiddelen	- Neuroleptica (antipsychotica)
Antiprurietica	- Tranquillizers: major, minor
Antispasmodica	- Tricyclische antidepressiva
Cytostatica	Sedativa
Decongestiva	Spijrelaxantia
Diuretica	Sympathicolytica
Eetlustremmers	

- Het verminderen van de dosis of het aantal geneesmiddelen dat de patiënt inneemt;
- Aanpassing van het doseringsschema;
- Het vervangen van het toegepaste geneesmiddel door een soortgelijk middel met een voor deze patiënt geringere bijwerking.

Uiteraard dienen deze wijzigingen in overleg met de voorschrijvend arts(en) te geschieden. Indien op geen van de bovenstaande wijzen de monddroogheidsklacht afdoende kan worden bestreden, resteert slechts een symptomatische behandeling, te weten gustatoire, mechanische of farmacologische stimulatie van de speekselklier. In het merendeel van de gevallen is de speekselklier met vooral gustatoire stimulatie nog te activeren tot een voldoende hoog secretieniveau. De toepassing van mondspoelmiddelen en (of) speekselsubstituten is zelden geïndiceerd.

Antihypertensiva zoals clonidine, α -methyldopa en guanethidine kunnen leiden tot een pijnsensatie tijdens het beginnen met kauwen of bij stimulatie van de speekselklieren door een andere stimulus. Deze klachten verdwijnen gewoonlijk, nadat de patiënt is ingesteld op deze medicatie. Veelal is de oorzaak onbekend. Guanethidine leidt tot een pijnsensatie in de speekselklieren bij patiënten met een vrij hoge gestimuleerde speekselsecretie met een relatief zeer lage natriumconcentratie. Bij deze patiënten treedt waarschijnlijk geen effectieve rustsecretie op door een grotere natrium en waterresorptie in het klierbuissysteem. Het perifere klierbuisgedeelte kan dan verkleven. Plotseling stimuleren leidt dan tot een gevoel van spanning in de parotis regio. Voor α -methyldopa wordt dit effect toegeschreven aan overmatige doorbloeding van de gl. parotidea wanneer de vasoconstrictie door de sympathische neuronen wordt uitgeschakeld (Van Nieuw Amerongen, 1994).

Een vooral in het verleden veel gebruikt medicament dat een zwelling van de speekselklieren kan veroorzaken is isoprenaline (isoproterenol). Hieraan ligt vermoedelijk een stimulatie van de β_1 -receptor ten grondslag waardoor hyperplasie van de speekselklieren optreedt. Stimulatie van de β_2 -receptor geeft een

dergelijk effect niet. Een bijkomend probleem van het gebruik van β_1 - en β_2 -agonisten is hun invloed op de acinaire eiwitsynthese (geringere synthese en secretie van mucinen). Hierdoor verliest speeksel onder andere een deel van zijn anticariogene eigenschappen.

Hormonen of op hormonengelijklende preparaten kunnen eveneens leiden tot zwellingen van de speekselklieren. Dergelijke zwellingen zijn onder andere waargenomen na het gebruik van orale anticonceptiva, de zwellingen verdwijnen gewoonlijk na het veranderen van de dosering c.q. het stopzetten van de toediening.

Clozapine, een antipsychoticum, lijkt vooral bij patiënten met hypersialieklachten te kunnen leiden tot een passagère zwelling van de speekselklieren. Vasile en Steingard (1995) schrijven deze zwelling toe aan een obstructie van de ducti, maar vermoedelijk ligt hieraan een verstoring van de waterhuishouding van de speekselklieren ten grondslag. De zwelling verdwijnt binnen enkele dagen na het instellen van de therapie. Ook NSAIDs, naproxen in het bijzonder, kunnen leiden tot een bilaterale zwelling van de speekselklieren. De zwelling verdwijnt na behandeling met corticosteroiden en recidiveert bij het hervatten van de medicatie (Knulst *et al*, 1995).

Overige

Van de in de appendix genoemde medicamenten bij 'hoofd-halsgebied' is het mechanisme van de bijwerkingen in het orofaciale gebied niet volledig duidelijk c.q. valt de bespreking buiten het bestek van dit artikel.

Conclusie

De genoemde farmacodynamische en farmacokinetische factoren nopen tot een grote mate van voorzichtigheid bij het voorschrijven van medicamenten aan ouderen. Bij ouderen moet men beginnen met een relatief lage, maar niet te lage, dosis. Bij evaluatie van het therapeutisch effect kan vervolgens de dosis individueel worden aangepast. Daarnaast kan de tandarts ook worden geconfronteerd met een patiënt met in eerste instantie onbegrepen klachten in het orofaciale gebied. Hierbij moet hij altijd de mogelijkheid overwegen dat deze klachten een gevolg kunnen zijn van bijwerkingen en interacties van geneesmiddelen.

Literatuur

- BRODY TM, LARNER J, MINNEMAN KP, RED. Human pharmacology: molecular to clinical. St. Louis: Mosby Year Book Inc., 1998.
- DIPIRO JT, TALBERT RL, YEE GC, MATZKE GR, WELLS G, POSEY LM, RED. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. Stamford: Appleton & Lange, 1997.
- FARMACOTHERAPEUTISCH KOMPAS 1998. Amstelveen: Centrale Medisch Pharmaceutische Commissie van de Ziekenfondsraad, 1998.
- GEBEL K, HORNSTEIN OP. Arzneinebenwirkungen an de 4 Mundschleimhaut. Häufigkeit und Erscheinungsform in einem klinischen Krankengut. Z Hautkr 1982; 57: 1389-1396.
- HASSEL TM, GILBERT GH. Phenytoin sensitivity of fibroblasts as the basis for susceptibility to gingival enlargement. Am J Pathol 1983; 112: 218-223.
- HENSTEN-PETERSEN A. Skin and mucosal reactions associated with dental materials. Eur J Oral Sci 1998; 106: 707-712.
- KNULST AC, STENGES CJ, BAART DE LA FAILLE H, GRAAMANS K, HENÉ RJ, COLLET JT, BRUIJNZEEL-KOOMEN CA. Salivary gland swelling following naproxen. Br J Dermatol 1995; 133: 647-649.
- MARSHALL RI, BARTHOLD PM. Medication induced gingival overgrowth. Oral Dis 1998; 4: 130-151.
- MATTHEWS TG. Medication side effects of dental interest. J Prosthet Dent 1990; 64: 219-226.
- NATER JP, BOERING G, DOEGLAS HMG. Dermatologie. Alphen aan den Rijn: Stafleu & Tholen, 1983.
- NIEUW AMERONGEN A VAN. Speeksel en mondgezondheid. Amsterdam: VU uitgeverij, 1994.
- PORTER SR. Hypersensitivity and anaphylaxis. In: Clinical Oral Science. Harris M, Edgar M, Meghji S, red. Oxford: Wright, 1998, 234-247.
- PARKER BM, CUSACK BJ, VESTAL RE. Pharmacokinetic optimisation of drug therapy in elderly patients. Drugs Aging 1995; 7: 10-18.
- SAPP JP, EVERSOLE LR, WYSOCKI GP. Contemporary oral and maxillofacial pathology. St. Louis: Mosby, 1997.
- SCULLY C, CAWSON RA. Medical problems in dentistry. Oxford: Wright, 1998.
- TIMMENG A, SPIJKERVET FKL, KNOL A. Angio-oedeem door medicijngebruik. Ned Tijdschr Tandheelkd 1996; 103: 45-47.
- VASILE JS, STEINGARD S. Clozapine and the development of salivary gland swelling: a case study. J Clin Psychiatry 1995; 56: 511-513.
- VISSINK A, NIEUW AMERONGEN A VAN, WESSELING H, 'S-GRAVENMADE EJ. De droge mond. De mogelijk oorzakelijke rol van geneesmiddelen. Ned Tijdschr Tandheelkd 1992; 99: 103-112.
- VISSINK A. Geneesmiddelengebruik en het mondmilieu. Ned Tijdschr Tandheelkd 1999; 106: 269.
- WESSELING H, NEEF C (RED). Algemene Farmacotherapie. Het geneesmiddel in theorie en praktijk. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1990.
- WILLERSHAUSEN-ZONNCHEN B, LEMMEN C, ZONNCHEN B, HAMM G, SCHUMACHER U. Influence of nifedipine on the metabolism of gingival fibroblasts. Biol Chem Hoppe Seyler 1994; 375: 299-303.
- WILLIAMSON MS, MILLER EK, PLEMONS J, REES T, IACOPINO AM. Cyclosporine A upregulates interleukin-6 gene expression in human gingiva: possible mechanisms for gingival overgrowth. J Periodontol 1994; 65: 895-903.
- WILMES E, LANDTHALER M. Nebenwirkungen von Medikamenten auf Speicheldrüsen und Mundschleimhaut. Laryng Rhinol Otol 1986; 65: 470-476.
- WOODS NK, GOAZ PW. Differential diagnosis of oral and maxillofacial lesions. St. Louis: Mosby, 1997.
- YUEN GJ. Altered pharmacokinetics in the elderly. Clin Geriatr Med 1990; 6: 257-267.

Summary

Key words:

- Drugs
- Side effects
- Oral and maxillofacial region

Oral and maxillofacial side effects of drugs

The oral and maxillofacial region is affected by the negative side effects of a wide variety of endogenous and exogenous factors including drugs. Drugs are commonly used to treat oral and maxillofacial diseases, but more often the oral and maxillofacial region is affected by the side effects of drugs and home remedies on the orofacial tissues taken by the patient himself or prescribed by a dentist or physician. In this paper both factors are described which the dentist has to consider when he prescribes a drug as well as the oral and maxillofacial side effects of a variety of drugs.