

Alertheid moet gebitsschade door geneesmiddel voorkomen

Veel farmaca kunnen het gebit beschadigen, zo blijkt uit meldingen die binnenkwamen bij Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Zo geven SSRI's een verhoogde kans op cariës en kunnen bisfosfonaten leiden tot necrose van het kaakbot.

Auteurs **Petra Zweers en Florence van Hunsel**

Veel geneesmiddelen kunnen aandoeningen in de mondholte veroorzaken. Al eerder is hierover geschreven in dit tijdschrift [1]. Sommige bijwerkingen kunnen echter leiden tot blijvende afwijkingen. Juist dan is het van belang vroegtijdig alert te zijn op een mogelijk oorzakelijk verband met gebruik van een geneesmiddel. Hieronder beschrijven wij enkele belangrijke bijwerkingen, waarbij blijvende schade aan het gebit kan optreden.

Cariës en droge mond

Tandcariës ontstaat doordat suikers (disacchariden) in tandplak worden omgezet in zuren, die het tandglazuur aantasten. Als het cariësproces zich voortzet, wordt het dieper gelegen tandbeen (dentine) aangetast waar cariës zich veel sneller kan uitbreiden. Voedingsgewoonten en gebruik van (fris)drank spelen bij het ontstaan van cariës een rol, waarbij het niet alleen gaat om wat er gegeten wordt, maar vooral hoe vaak dit op een dag gebeurt. Een verminderde speekselsecretie, door bijvoorbeeld geneesmiddelengebruik, kan leiden tot een verhoogde gevoeligheid voor cariës, onder meer door een verminderde buffering [2,3].

Bij een droge mond moet onderscheid worden gemaakt tussen een daadwerkelijk gemeten verminderde speekselvloed (hyposalivatie) en een subjectief gevoel van een droge mond, waarbij de speekselsecretie onveranderd of zelfs toegenomen kan zijn.

Mogelijk speelt een veranderde speekselsamenstelling of een centraal geneesmiddeleffect een rol bij het gevoel van monddroogheid [4]. Meer dan een kwart van de 50-plussers ondervindt wel eens hinder van aanhoudende monddroogheid [5]. In Nederland heeft naar schatting 7% van de bevolking een droge mond als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen [6].

Van honderden geneesmiddelen is bekend dat ze de speekselvloed verminderen door centrale remming van de speekselsecretie, remming van de parasymphathicus en stimulatie van de alfa-2-receptoren. Vermindering van de speekselsecretie leidt niet altijd tot een gevoel van een droge mond. Hierdoor kan bij aanhoudende hyposalivatie sluipeerderwijs tandcariës, maar ook sialoadenitis (speekselklierontsteking) ontstaan. Een verhoogd risico op cariës is bekend bij anticholinerg werkende middelen, bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva (TCA's) en selectieve serotonineheropname-remmers (SSRI's) [7], maar kan, via een antagonistisch effect op de muscarinereceptoren (M_3 -receptoren) van de blaas, ook bij geneesmiddelen tegen urge-incontinentie optreden [1,2].

Lareb ontving 110 meldingen van cariës, meestal geassocieerd met het gebruik van inhalatiesteroïden, bèta-2-agonisten per inhalatie, SSRI's en overige antidepressiva. Bij al deze geneesmiddelen kan een droge mond optreden. Lactose dat is verwerkt in diverse poedervormen van inhalatiegeneesmiddelen, zou daarbij door zuurvorming ook kunnen meespelen [8].

Een droge mond is bijna 1300 maal gemeld bij Lareb. Het meest frequent trad deze bijwerking op bij TCA's, SSRI's, overige antidepressiva, maar ook bij geneesmiddelen tegen urge-incontinentie (zie kader).

Tandenknarsen

Tandenknarsen (bruxisme) is het krachtig over elkaar schuiven van tanden en kiezen [3]. Bruxisme kan zowel het tandenknarsen als het tandenklemmen omvatten tijdens slaap en overdag. Onwillekeurig tandenknarsen gebeurt met name 's nachts. Het komt voor bij ongeveer 8-21% van de populatie. Meestal is tandenknarsen onschuldig, maar het kan ook gebitsslijtage, breuk van vullingen, kaak-



OSTEONECROSE DOOR BISFOSFONATEN TREEDT VRIJWEL UITSLUITEND IN HET KAAKBOT OP. Bron: Ned Tijdschr Tandheelkd april 2012;119: 206-211.

gewrichtsklachten, vergroting van de kauwspieren en hoofdpijn geven [9-11].

Bruxisme kan door perifere en centrale factoren ontstaan. Perifere factoren hangen samen met anatomie van de kaken en gebit en het goed op elkaar sluiten van de kaken. Hiervoor is waarschijnlijk slechts een bijrol weggelegd [12]. Centrale factoren kunnen bestaan uit pathofysiologische factoren, zoals slaap-waakstoornissen en dopaminehuis-houding. Daarnaast kan het gebruik van geneesmiddelen, alcohol en nicotine leiden tot tandenknarsen. Antidepressiva, en meer specifiek de SSRI's, spelen hier een voorname rol [13].

SSRI's vergroten de hoeveelheid serotonine die in de synapsspleet beschikbaar is voor de serotoninereceptoren. Het gevolg is extra remming van de activiteit van de dopaminerge neuronen. De afname van de hoeveelheid dopamine zorgt dat motorische bewegingen minder worden geremd. Spierstijfheid en onwillekeurige bewegingen kunnen het gevolg zijn. Bruxisme is hiervan een uiting. Dat bruxisme ook kan optreden na (langdurige) behandeling met dopamineantagonisten, zoals antipsychotica en anti-emetica, ondersteunt de theorie van het dopamine-mechanisme [12].

Naast pathofysiologische oorzaken kunnen er ook psychische factoren meespelen, zoals spanningen, maar de rol hiervan is kleiner dan algemeen wordt aangenomen. Lareb ontving 58 meldingen van tandenknarsen, de meerderheid bij SSRI's, venlafaxine en duloxetine. Het onderliggende ziektebeeld zou een rol kunnen spelen, want bij depressie kan het slaappatroon verstoord zijn. Bij sommige patiënten was er echter een duidelijke relatie met het starten en staken van het antidepressivum (zie kader). Kaakbotnecrose (osteonecrose), botafbraak in de kaak, kan leiden tot vernietiging van kaakdelen en is moeilijk te

MELDINGEN VAN TANDENKNARSEN ZIJN ER VOORAL BIJ SSRI'S, VENLAFAXINE EN DULOXETINE

behandelen. In het beginstadium zijn er niet-specifieke kenmerken, zoals kaakpijn, een zwaar gevoel of hypesthesie van de lip (Vincent's symptoom) aanwezig. Later kan zich dit ontwikkelen van een asymptomatisch geëxposeerd bot zonder infectie tot een infectieus beeld. Het kan zelfs leiden tot pathologische fracturen [16].

Bisfosfonaten

Osteonecrose van de kaak is voor het eerst gezien bij gebruik van (hoog gedoseerde) intraveneuze bisfosfonaten bij patiënten met maligniteiten en komt tussen de 3-10% voor. Van de bisfosfonaten worden zoledroninezuur en pamidroninezuur intraveneus toegepast bij maligne osteolytische aandoeningen, zoals de ziekte van Kahler, botmetastasen en hypercalciëmie door maligniteiten [14]. Bij lager gedoseerde orale bisfosfonaten bij de behandeling van osteoporose wordt dit beeld ook gezien, maar slechts met een incidentie van rond 0,1% [15]. Osteonecrose door bisfosfonaten treedt vrijwel uitsluitend in het kaakbot op. Er wordt verondersteld dat het kaakbot ten opzichte van ander bot elders in het skelet een snellere botombouw heeft en een betere vascularisatie, waardoor bisfosfonaten zich daar opstapelen in osteoclasten [16].

Er is sprake van *bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw* (BRONJ) wanneer een patiënt behandeld is met bisfosfonaten, er meer dan acht weken necrotisch bot aanwezig is en er geen bestraling in het hoofd/halsgebied heeft plaatsgevonden. BRONJ treedt in meer dan 50% van de gevallen

Solifenacine: wortelcariës

Een 74-jarige vrouw kreeg solifenacine vanwege een hoge urinefrequentie. Vijf maanden later ontdekte de mondhygiëniste wortelcariës in twee kiezen. Bij een bezoek aan de tandarts enkele weken later werd uitgebreide cariës in vele elementen geconstateerd. De solifenacine werd direct gestaakt.

De patiënt kreeg behandeling met een sterk geconcentreerde fluoride- en chloorhexidinegel. Vrijwel in alle elementen waren vullingen nodig; de patiënt had daarvoor echter niet de financiële middelen. Behoud van enkele gebitselementen was niet meer mogelijk. Tot dan toe had de vrouw altijd een goed verzorgd en gesaneerd gebit.

op na een invasieve behandeling, zoals een tandextractie of plaatsing van tandimplantaten of trauma door een slecht passende prothese [15].

De daardoor opgewekte ontstekingsreactie zorgt voor een verhoogde afgifte van bisfosfonaten uit het bot, die door blokkade van angiogenese en vertraging van de migratie van neutrofielen en macrofagen de vorming van granulatie-weefsel remt.

De klachten treden meestal pas op na maanden (bij intraveneus gebruik) of na 3-5 jaar (bij oraal gebruik van stikstofbevattende bisfosfonaten) en zijn meestal gelokaliseerd in de onderkaak, waarschijnlijk omdat deze een slechtere doorbloeding heeft dan de bovenkaak.

Risicofactoren zijn onder andere diabetes mellitus, roken en gelijktijdig gebruik van immunosuppressiva, zoals orale corticosteroiden, angiogeneseremmers en cytostatica [15]. Zoals hierboven al geschetst zijn voor het ontstaan van BRONJ de potentie van het bisfosfonaat en de dosering van belang, waarbij zoledroninezuur het meest potent is en de stikstofloze stoffen clodroninezuur en etidroninezuur het minst potent.

Osteonecrose is bijna zeventig keer bij Lareb gemeld. In ruim drie kwart van de gevallen werd een verband gelegd met gebruik van bisfosfonaten, voornamelijk bij intraveneus gebruik van pamidroninezuur of zoledroninezuur. Ook waren er enkele meldingen bij gebruik van glucocorticosteroiden en denosumab. Er was echter een substantieel aantal meldingen van osteonecrose na gebruik van orale (stikstofbevattende) bisfosfonaten voor osteoporose. Slechts een klein percentage van deze patiënten had risicofactoren, zoals het gebruik van orale corticosteroiden. Gemiddeld lag de latentietijd rond de vier jaar met uitschieters tot twaalf jaar. Bij enkele

Venlafaxine: versleten kiezen

Een 62-jarige vrouw gebruikte 75 mg venlafaxine per dag in verband met een depressieve stoornis en daarnaast 1 mg risperidon. Zij bezocht haar tandarts met klachten over nachtelijk tandenknarsen en gespannen spieren in nek en bovenarmen. De tandarts stelde vast dat zes kiezen permanente slijtage vertoonden, vermoedelijk veroorzaakt door bruxisme.

De vrouw ging 's nachts een spalk dragen en kreeg enkele kronen. In eerste instantie werd risperidon gestaakt. Pas na het staken van de venlafaxine enkele maanden later verdwenen de klachten. Een half jaar later was de vrouw opnieuw depressief en citalopram 20 mg werd voorgeschreven. Weer ontwikkelde zij hoofdpijn en bruxisme. Deze verschijnselen verdwenen na het staken van citalopram.

BELANGRIJK IS GEBRUIKERS VAN SSRI'S TE WIJZEN OP KLACHTEN VAN TANDENKNARSEN

patiënten was er een duidelijk verband met extractie van een element.

Rol van de apotheker

De apotheker kan bij afgifte van medicatie een belangrijke rol spelen bij preventie van blijvende gebitsproblemen. Zo kan men bij aanvang van sterk anticholinerg werkende farmaca een consult voor mondhygiëne en gebitscontrole aanbevelen. Bij preventie van cariës zijn adequate mondhygiëne, het gebruik van een fluoridetandpasta en een verantwoord voedingspatroon belangrijk [4]. Bij monddroogte kan kauwen op suikervrije kauwgom de speekselklieren stimuleren [3,13].

Bruxisme als bijwerking moet zo vroeg mogelijk worden onderkend, zodat blijvende gebitsschade kan worden beperkt. Het is dan ook van belang bij patiënten die behandeld (gaan) worden met SSRI's, actief te wijzen op mogelijke klachten van tandenknarsen, waaronder hoofdpijn, spierspanning en kaakgewrichtsklachten.

Preventie van BRONJ is van essentieel belang. Zeker als intraveneuze toediening van bisfosfonaten is geïndiceerd, wordt aanbevolen vooraf een tandheelkundig onderzoek te verrichten. Indien nodig kunnen invasieve ingrepen verricht worden, waarna idealiter pas drie weken later gestart wordt met het intraveneuze bisfosfonaat.

Bij orale bisfosfonaten is er een kleiner risico op BRONJ en zijn invasieve ingrepen niet gecontraïndiceerd in de eerste drie jaar gebruik. Daar de gebruiksduur voor (orale) bisfosfonaten bij osteoporose vijf jaar is, met uitloop tot tien jaar bij gelijktijdig gebruik van hoge doseringen corticosteroiden [17], is het beleid na de eerste drie jaar gebruik van belang.

Er zijn tegenstrijdige berichten over het nut van tijdelijk staken van orale bisfosfonaten voorafgaand aan een tandheelkundige behandeling [4,18]. Mogelijk is na staken het effect van bisfosfonaten en daarmee de kans op het ontwikkelen van osteonecrose nog jaren aanwezig. ■

Petra Zweers is arts, dr. Florence van Hunsel is apotheker-epidemioloog. Beiden zijn werkzaam bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Correspondentie kan gericht worden aan Petra Zweers, p.zweers@lareb.nl.

Meer informatie over monddroogte bij gebruik diverse geneesmiddelen is te vinden op <http://www.drymouth.info/practitioner/default.asp>.

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

- 1 Swart el, Loenen ac van, Van der Waal I. De mond vol bijwerkingen. Pharm Weekbl 1995;130 (11/12):289-95.
- 2 Swart el, Van der Waal I, Wilhelm aj. Orale bijwerkingen van geneesmiddelen. Geneesmiddelenbulletin 2001;35:133-7.
- 3 Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Tandheelkunde. Alles over het gebit, <http://bit.ly/1qtXu2E>, geraadpleegd 5 juni 2014.
- 4 Vissink aj. Geneesmiddelen bij aandoeningen in de tandheelkunde. Geneesmiddelenbulletin 2012;46:109-16.
- 5 Vissink aj. Oratie: Orale geneeskunde: meer dan een mond vol, <http://bit.ly/1qE2Dqg>, 5 juni 2014.
- 6 Amerongen bm van, Putten gk van der. Droge mond door medicijngebruik? Ned Tandartsenbl 2002;57:837-9.
- 7 Selectieve serotonine-heropnameremmers en tandcariës. Geneesmiddelenbulletin 2009;43:87-8.
- 8 Tredwin cj, Scully C, Bagan-Sebastian jv. Drug-induced disorders of teeth. J Dent Res 2005;84(7):596-602.
- 9 Beers E, Van Grootheest ac. Bruxisme als bijwerking van serotonine-heropnameremmers. Ned Tijdschr Tandheelkd 2007;114(9):388-90.
- 10 Pearson nl. A grinding issue: drug-induced bruxism. Canadian Pharmacist Journal 2008;141(5):300-1.
- 11 Zweers P. Tandknarsen als bijwerking van SSRI's. mfm 2014;4:12-6.
- 12 Lobbezoo F, Naeije M. Etiologie van bruxisme: morfologische, pathofysiologische en psychologische factoren. Ned Tijdschr Tandheelkd 2000;107(7):275-80.
- 13 Roo mj de, Vuren rf van. Gebitsproblemen door psychofarmaca. Pharm Weekblad 2010;145(14):26-7.
- 14 Kerremans alm. Medicamenteuze behandeling van osteoporose. Geneesmiddelenbulletin 2007;41:25-33.
- 15 Franken aam, Blijderveen njc van, Witjes mjh, Netelenbos cjc. Bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak. Ned Tijdschr Geneeskd 2011;155:A3077.
- 16 Van de Waal, I. Bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak. Ned Tijdschr Tandheelkd 2012;119(4):206-11.
- 17 Nederlands Huisartsengenootschap. nhg Standaard fractuurpreventie, <http://bit.ly/TTb430>, geraadpleegd 5 juni 2014.
- 18 Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak en Aangezichtschirurgie. Richtlijn bronj versie 1, <http://bit.ly/VJRbmg>, geraadpleegd 5 juni 2014.