

Gingivavergroting als gevolg van medicatie

Algemeen is bekend dat het anti-epilepticum fenytoïne (Diphantoïne) vergroting van de gingiva tot gevolg kan hebben. Al in 1939 werd hiervan de eerste melding gemaakt. Het voorkomen van deze ongewenste bijwerking wordt op grond van de literatuur op ongeveer 50-65% van de gebruikers geschat. Een typisch voorbeeld hiervan is te zien in afb. 1.

Misschien minder bekend is dat ook cyclosporinen (afb. 2) en calciumantagonisten (afb. 3-4), ook wel calciuminstroomblokkers genoemd, een vergelijkbaar negatief effect op de gingiva kunnen hebben. De prevalentie van gingivavergroting bij deze medicatie is respectievelijk 30-70% en 10-30%.

Van anti-epileptica, zoals natriumvalproate (Depakine), fenobarbitone, vigabatrin (Sabril), anticonceptiemiddelen en het antibioticum erytromycine, zijn slechts case reports beschikbaar die het optreden van gingivavergroting als bijwerking beschrijven.

De medicamenteus geïnduceerde 'gingivavergroting' (Eng: *gingival enlargement*) betreft niet zozeer een hyperplasie of hypertrofie van de fibroblasten of de collageen vezels, maar wordt veroorzaakt door een ongecontroleerde groei. Hierbij is de fibroblast/collageenverhouding per weefseleenheid niet verstoord. In feite is er sprake van 'overgroei' van de gingiva (Eng: *gingival overgrowth*).

Medicatie

- **Fenytoïne** is al sinds 1940 in Nederland op de markt. Er is

veel ervaring mee opgedaan, met name bij epilepsie. Daarnaast wordt het gebruikt bij bepaalde hartritmestoornissen en bij migraine en zenuw- of aangezichtspijn. Dit middel vermindert en voorkomt aanvallen van verschillende vormen van epilepsie. Het werkingsmechanisme is nog niet opgehelderd. De bijwerkingen van fenytoïne zijn gevarieerd en omvatten naast de overbekende gingivavergroting, verstoringen in het zenuwstelsel, bloedvormende weefsels, bot, huid, lever, endocriene klieren en het immuunsysteem.

- **Cyclosporine** is een krachtig immunosuppressivum en wordt veelvuldig gebruikt na orgaantransplantatie om afstoting te voorkomen of om een bestaande afstoting te onderdrukken. Zij vinden ook hun toepassing in de behandeling van auto-immuunziekten.

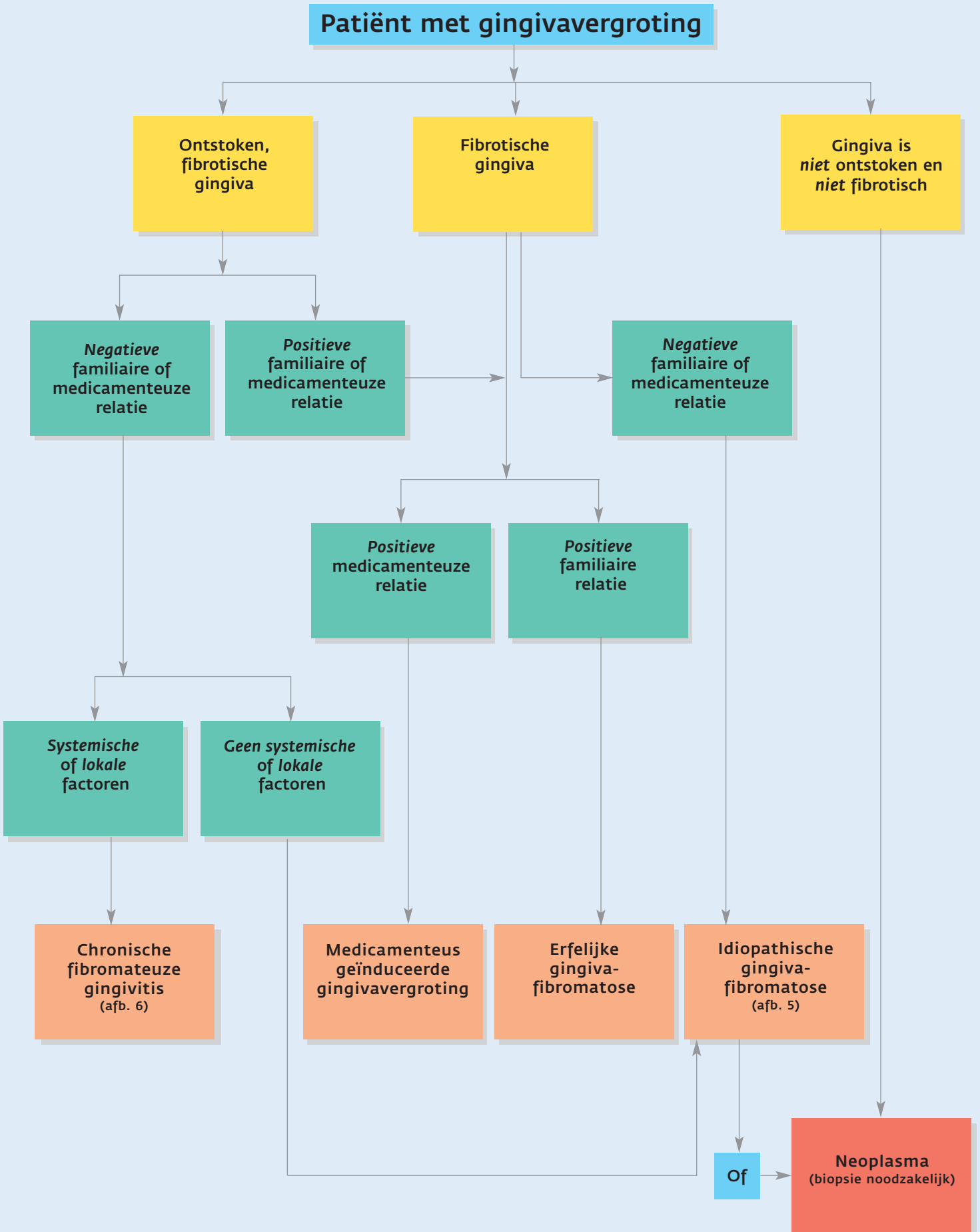
Gingivavergroting met vaak de bijkomende ontsteking (gingivitis/parodontitis) vormt, gezien de medicatie die een verlaagde afweer tot gevolg heeft, een groot gezondheidsrisico.

- **Calciumantagonisten.** Tot de groep van calciumantagonisten behoren o.a. amlodipine (Norvasc), nifedipine, diltiazem, verapamil, maar ook felodipine, isradipine, nicardipine, nitrendipine, nimodipine, niludipine en nisoldipine. Van deze verschillende calciumantagonisten zijn vooral de werkzame stoffen nifedipine (Adalat), diltiazem en verapamil geassocieerd met gingivavergroting. Van de overige zijn slechts enkele case reports beschikbaar.



1. Diphantoïnegingivavergroting. (Met dank aan Wouter Schoo, ACTA).
2. Cyclosporine gingivavergroting. (Met dank aan Wouter Schoo, ACTA).
3. Calciumantagonist (Adalat) gingivavergroting.
4. Calciumantagonist (Norvasc) gingivavergroting.

Schema 1. Differentiële diagnose



Nifedipine is op dit moment het meest voorgeschreven en kwam in 1980 in Nederland op de markt.

Een calciumantagonist blokkeert de weg waarlangs calcium de spieren binnenstroomt (vandaar ook wel die naam 'calcium-instroomblokker'). De bloedvaten zijn omringd met spiertjes die met behulp van calcium de bloedvaten op spanning houden. Calcium stroomt de spiertjes binnen en doet ze samentrekken. Zonder calcium valt de spanning weg. De bloedvaten verslappen en worden wat wijder, met als gevolg dat de bloeddruk daalt. Door het wijder maken van de bloedvaten stroomt het bloed makkelijker door. Het hart hoeft dan minder hard te werken en heeft minder zuurstof nodig. Ook de bloedvaten die de hartspier van bloed voorzien (de kransslagaderen) worden wijder. Daardoor verbetert de aanvoer van zuurstof naar de hartspier, zodat er geen zuurstoftekort van het hart ontstaat. Men kan lichamelijke inspanning beter aan en krijgt beduidend minder last van aanvallen van pijn of benauwdheid op de borst (angina pectoris).

Gingivavergroting

De gingivavergroting begint meestal bij de interdentale papillen, waarna een uitbreiding naar de overige gingiva plaatsvindt. Meestal beperkt het zich tot de aangehechte vrije gingiva. De vergroting ontstaat vooral in het front en aan de vestibulaire zijden. De voorkeur voor het front kan niet worden verklaard. Als de aandoening in ernst toeneemt, kunnen elementen bedolven raken onder het overvullige tandvlees. Dit veroorzaakt dan esthetische-, spraak-, kauw- en bij jonge kinderen ook eruptieproblemen. Opvallend is dat de fibreuze overgroeiingen niet op de edentate processus alveolaris worden aangetroffen. Vergroting van bindweefselstructuren elders in het lichaam (als ze al plaatsvinden) zijn veel minder uitgesproken. Ondanks de sterke vergroting blijft de gingiva zijn normale kleur en stippeling behouden. Daarin onder-

scheidt het zich van (erfelijke) idiopathische gingivafibromatose, die gekenmerkt wordt door een rode kleur en een glanzend oppervlak (zie afb. 5).

Het belangrijkste kenmerk van gingivavergroting is een toename van de collageenmatrix als gevolg van een verhoogde collageenproductie door gingivafibroblasten, en een hyperplasie van het gekeratiniseerde epitheel (sterke, slanke verlenging van de retelijsten). Normaal gesproken bestaat ongeveer 20% van de gingiva uit een niet-collagene matrix. Bij een gingivavergroting als gevolg van fenytoïne blijkt ook deze matrix in dichtheid en volume toe te nemen. Een vergelijkbaar fenomeen treedt ook op bij cyclosporine en calciumantagonisten.

Het blijkt dat alledrie eerdergenoemde medicijnen aangrijpen in het regulatiemechanisme dat fibroblasten aanstuurt in hun activiteit. De collageenase-activiteit (collageenafbraak) in gingivafibroblasten blijkt toegenomen met nifedipine, afgenomen met fenytoïne en onveranderd met cyclosporine. Algemeen wordt echter aangenomen dat gingivavergroting niet zozeer een gereduceerde afbraak van collageen is, maar eerder het gevolg is van een toegenomen productie. In vitro onderzoek heeft laten zien dat fibroblasten in rust niet reageren op een fenytoïnemedicatie. Aan de andere kant blijkt dat fibroblasten die aan het delen zijn een toegenomen collageenproductie vertonen. In een vrije vertaling naar de praktijk betekent dit waarschijnlijk dat een ontstoken gingiva (waar extra celactiviteit is) veel gevoeliger is voor een medicatie met fenytoïne dan een gezonde gingiva. Dit komt overeen met klinische waarnemingen. In schema 1 is aangegeven wat de differentiële diagnose voor gingivavergroting is.

Etiologische factor

Er is tot op heden geen duidelijke verklaring hoe de drie medicijn groepen, die totaal verschillende farmacologische eigenschappen hebben, de vergroting van de gingiva ver-



5. Idiopathische gingivafibromatose.
- 6a-b. Chronische fibromateuze gingivitis (als gevolg van mond-ademhaling).
7. Cyclosporine- & prednison-gingivavergroting.

oorzaken. Alledrie beïnvloeden ze de calcium- en natriumhuishouding. In vitro resultaten laten zien dat de calciumopname van gingivafibroblasten wordt geremd. Dit is mogelijk de sleutelactiviteit die ervoor zorgt dat drie toch totaal verschillende medicijnen een vergelijkbare invloed hebben op de gingiva.

Een alternatieve verklaring is dat de cytokines, die belangrijk zijn bij het aansturen van de fibroblasten, sterk zijn verhoogd. Dit heeft waarschijnlijk een verhoogde collageenproductie tot gevolg. Hoe het komt dat de cytokinebalans wordt verstoord, is nog onduidelijk. Recent onderzoek richt zich op groeifactoren in het gingivale bindweefsel. Het blijkt dat vooral fenytoïne en in mindere mate nifedipine de concentratie groeifactoren doet verhogen. Dit zou de groeicyclus van fibroblasten kunnen versnellen.

Factoren

Er blijkt bij deze door medicijngebruik geïnduceerde vorm van gingivavergroting een variatie in de ernst en uitgebreidheid. Diverse factoren lijken hieraan ten grondslag te liggen.

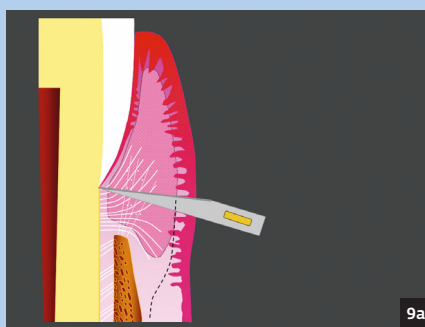
- *Leeftijd* lijkt een rol te spelen. Het effect van leeftijd zal niet in alle gevallen even uitgesproken zijn, omdat de indicatie voor het voorschrijven van de drie groepen medicijnen niet zozeer dezelfde leeftijdscategorieën betreft. Een verklaring voor de relatie met leeftijd is dat op jonge leeftijd de concentratie androgenen in de bloedsomloop relatief hoger is. Fenytoïne kan bijvoorbeeld testosteron metaboliseren. Deze metaboliet activeert gingivale fibroblasten om collageen te synthetiseren en onderdrukt de collagenase-activiteit.
- Ook *geslacht* speelt een rol. Het blijkt dat mannen gevoeliger dan vrouwen zijn voor een gingivavergroting als reactie op zowel cyclosporinen- als calciumantagonistenmedicatie (circa 3-maal). Ook is de ernst van de gingivavergroting vaak heviger.
- De *hoogte van de dosering* van de medicatie is een slechte

voorspeller wat betreft ontstaan en ernst. Wel blijkt uit de praktijk dat een verlaging van de dosering vaak de ernst van de gingivavergroting doet afnemen. Ook blijkt dat als cyclosporinen in de vorm van een suspensie worden ingenomen, de gingivavergroting vaker en uitgebreider voorkomt dan met capsules. Er wordt gespeculeerd dat mogelijk de lokaal hoge concentratie in het speeksel hierbij een rol speelt.

- *Interactie* tussen calciumantagonisten en cyclosporine blijkt een versterkend effect op de bijwerking te hebben. Hetzelfde geldt ook voor de combinatie van fenytoïne met andere anti-epileptica. Daarentegen blijken de combinatie met azathioprine (immuunsuppressivum) en prednisolon (afb. 7) een beschermend effect te hebben.
- Een *goede mondhygiëne* zorgt ervoor dat de bijwerkingen tot een minimum beperkt kunnen worden. Het effect ontstaat niet zozeer door de plaqueverwijdering. Het is vooral de vermindering van de gingivale ontsteking die het gevolg is van de goede zelfzorg. Kortom: hoe minder ontstoken hoe minder gingivavergroting. Als een patiënt dan ook deze medicijnen krijgt voorgeschreven, lijkt een goede begeleiding door tandarts en/of mondhygiënist daarom op zijn plaats. Ook dagelijks spoelen met chloorhexidine blijkt na behandeling (gingivectomie) het her-nieuwde optreden te verminderen.
- Natuurlijk spelen er ook *genetische factoren* mee die patiënten gevoelig maken voor het optreden van bijwerkingen. Op dit moment kan men echter nog niet direct een genetische marker aanduiden die hiermee geassocieerd is.

Behandeling

De meest effectieve behandeling is om de patiënt van de medicatie af te halen of alternatieve medicatie te zoeken. Probleem hierbij is dat bijv. fenytoïne, cyclosporine en nifedipine voor veel behandelaars toch nog vaak de eerste keus zijn en dat het uitwijken naar alternatieven niet de voorkeur heeft.



8. Extern gevelde gingivectomie. Door de incisie ontstaat een groot wondbed. Soms blijft er toch nog wat hyperplastisch weefsel achter.

9a-c. Opklap ter verwijdering van de gingivavergroting.

9a: Initiële, extern gevelde incisie.
9b: Flap nadat deze is uitgedund en het hyperplastische weefsel is verwijderd.

9c: Genezing nadat de flap is teruggeplaatst over de botrand en gehecht.

In eerste instantie kan de patiënt behandeld worden door een grondige supra- en subgingivale gebitsreiniging uit te voeren in combinatie met een uitgebreide instructie mondhygiëne. Bij cyclosporinegerelateerde hyperplasieën lijkt ook lokale applicatie van antischimmelpreparaten (Nystatine zuigtabletten) soms baat te hebben. Hoewel niet eenduidig geeft de literatuur aan dat ook een korte kuur met azitromycine (Zithromax) (3-5 dagen 250 tot 500 mg/dag) in een vroegtijdig stadium van bijwerkingen bij cyclosporinemedicatie de problemen kan oplossen.

Toch is chirurgisch ingrijpen vaak ook noodzakelijk. Veelgebruikt is de extern gebevelde gingivectomie (afb. 8). Dit is een snelle en eenvoudige aanpak. Het is geschikt voor het behandelen van kleine gebieden (tot circa 6 gebitselementen), waarbij erop gelet moet worden dat niet de gehele aangehechte gingiva wordt weggesneden. Nadeel is dat er een groot wondbed ontstaat dat pijnlijk is en een goede verzorging noodzakelijk maakt om infectie tegen te gaan. Ook is de kans op nabloeden met zo'n open wond vergroot - zeker in die gevallen van cyclosporine-

medicatie waar als andere bijwerking een hoge bloeddruk kan ontstaan. De kans dat dan na chirurgie een nabloeding ontstaat, is sterk verhoogd. Om de kans op nabloeden te reduceren, is het aanbrengen van wondverband daarom zeker geïndiceerd.

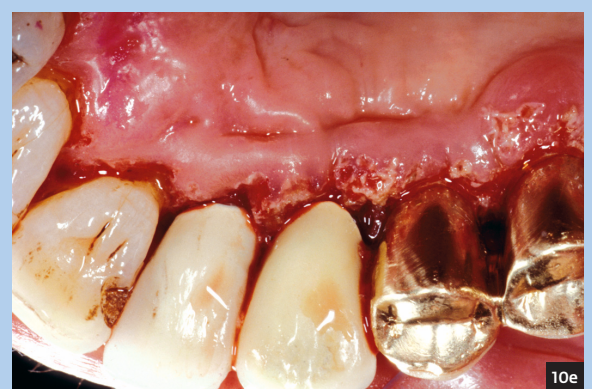
Als alternatief wordt wel uitgeweken naar een intern gebevelde gingivectomie/opklap (afb. 9a-c) die postoperatief hechten noodzakelijk maakt. Hierbij is het nabloeden minder, maar het blijkt toch lastig om met deze aanpak een goed esthetisch resultaat te verkrijgen. Door de grillige vergroting is het moeilijk om te bepalen waar de incisie moet lopen; het bloemkoolachtig aspect maakt voorts het hechten niet eenvoudig. Hiermee kunnen grotere gebieden (circa 6 gebitselementen) worden aangepakt. Is er eveneens sprake van aanhechtingsverlies met botdefecten, dan kan dit parodontale probleem met een opklap beter worden aangepakt.

Op lange termijn zijn de resultaten van chirurgische correctie van de gingivavergroting door 'relaps' vaak onbevre-



10a-e. Direct vóór (a, b, c) en direct na (d,e) behandeling van de cyclosporinegingivavergroting.

11a-c. Een half jaar na behandeling.



digend. Als er niet voor een alternatieve medicatie wordt gekozen, zijn vaak herhaalde chirurgische correcties noodzakelijk.

Als voorbeeld van een succesvolle therapie nemen we een patiënt met een cyclosporinegingivavergroting. Zoals hierboven al geschreven, is van cyclosporinemedicatie bekend dat deze bij chirurgisch ingrijpen tot een sterk verhoogde bloedingsneiging kan leiden. Dus niet direct een geval waar je snel het mes in zal zetten.

Voor deze casus werd gekozen om - naast een grondige subgingivale reiniging - de gingivavergroting te verwijderen met een Nd-Yag laser. Hiervoor werd gebruikgemaakt van de GENIUS-laser die speciaal ontwikkeld is voor de verschillende onderdelen van de parodontale therapie. Afb. 10a-e tonen het klinisch beeld voor en direct na de laser-instrumentatie. Wat opvalt, is dat de gingiva nauwelijks bloeding vertoont. Deze hemostase is een bekend verschijnsel bij laserchirurgie. Wondverband is dan ook niet noodzakelijk.

Vervolgens is de patiënt uitvoerig geïnstrueerd en begeleid in het bereiken van een goed niveau van mondhygiëne en interdentale reiniging. Het effect na zes maanden van deze combinatie van chirurgie en optimale zelfzorg is te zien in afb. 11a-c.

Samengevat zijn fenytoïne, cyclosporinen en calciumantagonisten drie medicaties die als bijwerking gingivavergro-

ting tot gevolg kunnen hebben. Vanuit preventief oogpunt lijkt er een belangrijke rol weggelegd voor de tandarts en/of mondhygiënist deze patiënten te begeleiden om tot een goede mondhygiëne te komen. «

** Beide auteurs zijn werkzaam in de Paro Praktijk Utrecht en verbonden aan de afdeling Parodontologie van ACTA, Amsterdam.*

Gebruikte literatuur

- Dongari-Bagtzoglou A. Research, Science and Therapy Committee, AAP. Drug-associated gingival enlargement. *Journal of Periodontology* 2004;75:1424-31.
- Lindhe J. The Manifestation of systemic disorders. *Textbook of Clinical Periodontology* 1990;(2nd edition):294-295.
- Marshall RI, Bartold PM. A clinical review of drug-induced gingival overgrowths. *Australian Dental Journal* 1999;44:219-32.
- Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *Journal Clinical Periodontology* 1996;23:165-75.
- Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *Journal Clinical Periodontology* 2000;27:217-23.
- Trackman PC, Kantarci A. Connective tissue metabolism and gingival overgrowth. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 2004;15:165-75.

