

## Een toxische reactie van de mondmucosa op orale bisfosfonaten

Een 90-jarige vrouw presenteerde zich op de polikliniek Mondziekten, Kaak- en Aangezichts chirurgie van een medisch centrum met een sinds 3 maanden pijnlijke tong. Bij klinisch onderzoek werden bulleuze en ulcererende afwijkingen gezien op de tong, in de omslagplooi en in het wangslimvlies aan beide zijden. Differentieel diagnostisch werd gedacht aan een auto-immuunafwijking - zoals pemphigus vulgaris, erosieve lichen planus, systemische lupus erythematoses of de ziekte van Crohn - of aan een virale, bacteriële of mycotische oorzaak, een vitaminedeficiëntie, een toxische reactie op geneesmiddelen of een immuundeficiëntie. Na uitgebreid onderzoek bleef een definitieve diagnose uit. De patiënt had osteoporose waarvoor ze alendroninezuur (Fosamax®) gebruikte. In de literatuur wordt een mogelijke relatie tussen het gebruik van orale bisfosfonaten en het optreden van orale ulcera beschreven. Omdat er mogelijk sprake was van een toxische reactie op alendroninezuur werd deze medicatie gestaakt. Na 3 maanden waren de slijmvliesafwijkingen verdwenen.

Dik EA, Es RJJ van, Bergsma JE. Een toxische reactie van de mondmucosa op orale bisfosfonaten

Ned Tijdschr Tandheelkd 2010; 117: 387-390

doi: 10.5177/ntvt.2010.08.09189

### Gegeven

Een 90-jarige rolstoelgebonden vrouw werd wegens een pijnlijke tong door haar verpleeghuisarts verwezen naar de polikliniek Mondziekten, Kaak en Aangezichts chirurgie van een medisch centrum.

### Anamnese

De patiënt klaagde sinds 3 maanden over een pijnlijke tong. De pijn was dagelijks continu aanwezig en werd heviger bij het spreken en bij het eten van warm, zuur of gekruid voedsel. De tandarts van de patiënt had chloorhexidine 0,2% mondspoelingen voorgeschreven en lokale applicatie van een orale gel met 20 mg/ml lidocaïne om de pijn te stillen. Omdat dit na enkele weken onvoldoende effect bleek te hebben, werd de patiënt doorverwezen naar een kaakchirurg.

De patiënt was de laatste tijd cognitief achteruit gegaan. Ze leed aan vasculaire dementie. Als medicatie gebruikte zij Ascal®, captopril, Calci Chew®, Fosamax®, nitrazepam, pantozol, paracetamol, lactulose en Seroxat®. Er was geen sprake van allergieën en de patiënt gebruikte geen alcohol of tabak.

### Diagnostiek

Bij klinisch intraoraal onderzoek werden bulleuze laesies gezien op de tong, in de omslagplooi en het wangslimvlies (afb. 1 en 2). Er bleek sprake van het verschijnsel van Nikolsky: bij voorzichtig strijken over de ogenschijnlijk intacte mucosa liet deze gemakkelijk los (Spijkervet et al, 2000).



Afb. 1. Bullae op tongpunt en tongranden.



Afb. 2. Ulcera vestibulum oris en wangmucosa rechts.

Verder intraoraal onderzoek liet een goed onderhouden, gedeeltelijk dentate boven- en onderkaak zien. Er was sprake van gegeneraliseerde gingivitis. Bij extraoraal onderzoek werden, behoudens een cheilitis angularis, geen afwijkingen waargenomen.

Hematologisch en serologisch onderzoek was niet afwijkend, met uitzondering van een verhoogde bloedbezinking van 39 mm/uur. Kweken van de mondholte lieten naast de mondflora in gebruikelijk evenwicht geen pathogene microorganismen of overgroei van commensalen zien. Biopten van afwijkend slijmvlies van de tongpunt en de onderlip rechts lieten bij microscopisch onderzoek een chronische,

Infectieus		
<b>Viraal</b>	<b>Bacterieel</b>	<b>Mycotisch</b>
Herpes zoster	Gonorroë	Candida
Herpes simplex	Tuberculose	Blastomycosis
Hepatitis B, C	Lues	Sporotrichosis
Hiv	Chlamydia	Aspergillus
Coxsackie		
Niet-infectieus		
<b>Systeemziekten</b>	<b>Mucocutane syndromen</b>	<b>Vesiculobulleuze dermatosen</b>
Myeloproliferatieve ziekten	Erythema exudativum multiforme	Pemphigus
Maligniteiten	Syndroom van Stevens Johnson	Ziekte van Hailey en Hailey
Diabetes	Ziekte van Behçet	Parapemphigus
Uremie	Syndroom van Reiter	
Ziekte van Wegener	Lupus erythematosus (SLE, DLE)	
<b>Gastro-intestinale ziekten</b>	<b>Deficiënties</b>	<b>Neoplasma</b>
Colitis ulcerosa	Foliumzuur	Primair, vaak carcinoom
Ziekte van Crohn	IJzer	Metastatisch
Coeliakie	Vitamine C, B <sub>12</sub>	
Eosinofiele gastroenteritis		
<b>Traumatisch</b>	<b>Contactallergie</b>	<b>Iatrogeen</b>
<i>Mechanisch:</i>	Voedselbestanddelen	Postchemotherapie
Bijtrauma	Kunsthars (gebitsprothese)	Postradiotherapie
Drukulcus bij gebitsprothese	Amalgaam	Graft-versus-host-ziekte
Parafunctie, zoals tongpersen	Composiet	
Morsicatio	Latex	
<i>Chemisch/toxisch:</i>		
Medicamenteuze reactie, zoals op alendroninezuur of aspirine		

Tabel 1. Differentiële diagnose voor orale slijmvliesafwijkingen.

granulerende en ulcererende ontsteking zien zonder specifieke kenmerken. Een schimmelkleuring van de meest afwijkende regionen was negatief. Er bestaat een uitgebreide differentiële diagnose voor orale slijmvliesafwijkingen (tab. 1). Initieel werd op basis van het klinisch beeld en het verschijnsel van Nikolsky gedacht aan de auto-immuunziekte pemphigus vulgaris. Een andere mogelijke oorzaak was candidiasis, eveneens een veelvoorkomende oorzaak van mondslijmvliesafwijkingen. Aanvullend onderzoek onderbouwde de genoemde diagnoses echter niet.

Analyse van de gebruikte medicatie suggereerde een andere mogelijke oorzaak. Uit literatuuronderzoek bleek dat een relatie bestond tussen het optreden van orale ulcera en het gebruik van Fosamax® (Gonzales-Moles en Bagan Sebastian, 2000; Krasagakis et al, 2004; Aleid en Sidebottom, 2009).

### Behandeling

In overleg met een internist werd vanwege verdenking van een toxische reactie op alendroninezuur het gebruik van Fosamax® gestaakt. Na een maand waren de laesies grotendeels verdwenen (afb. 3 en 4). Na 3 maanden waren geen slijmvliesafwijkingen meer aanwezig.

### Beschouwing

In deze casus is sprake van een lokale toxische reactie op medicatie met alendroninezuur. Alendroninezuur behoort tot de bisfosfonaten. Het wordt onder andere toegepast bij de ziekte van Paget en bij verschillende vormen van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen, bij wie door het gebruik een afname van het aantal beenbreuken wordt gezien (Gonzales-Moles en Bagan-Sebastian, 2000). Het remt de botresorptie door chemische adsorptie aan hydroxylapatietkristallen en gaat botafbraak door osteoclasten tegen (Bijlsma et al, 2008). Bisfosfonaten worden in toenemende mate voorgeschreven.

Orale bisfosfonaten kunnen een irriterende werking hebben op de slijmvliezen van het bovenste deel van de tractus digestivus. Oesofageale ulcera zijn een bekende bijwerking bij het gebruik van orale bisfosfonaten (Bijlsma et al, 2008). Bij gebruik van deze middelen zijn ook gastritis en duodenitis beschreven (Park et al, 2000).

Als alendroninezuur in aanraking komt met maagzuur (pH 1-2) wordt natriumchloride voor een groot deel omgezet in vrij zuur (> 67%), wat hevige slijmvliesirritatie kan geven. In minder zure omstandigheden zoals in de mond (pH 5-7) wordt minder dan 5% omgezet in vrij zuur (Peter et al, 1998). In dierexperimenteel onderzoek naar het effect van alendroni-



Afb. 3. Slijmvliezen vestibulum oris en wangmucosa rechts, 1 maand na staken van medicatie met alendroninezuur.



Afb. 4. Tongpunt 1 maand na staken van medicatie met alendroninezuur.

nezuur op de bovenste tractus digestivus worden slechts milde slijmvliesafwijkingen beschreven. Er traden geen ulceraties op en histologisch waren er geen tekenen van irritatie (Peter et al, 1998). Toch zijn in de literatuur enkele gevallen bekend waarbij forse pijnlijke orale ulceraties met afmetingen tot 4 cm werden geassocieerd met het gebruik van alendroninezuur (Gonzales-Moles en Bagan Sebastian, 2000; Krasagakis et al, 2004; Aleid en Sidebottom, 2009). Het exacte werkingsmechanisme is onduidelijk. Aangenomen wordt dat naast de zuurwerking sprake is van lokale dehydratie van de mucosa na langdurig contact met de tablet (Peter et al, 1998).

In de meeste gevallen blijkt dan ook sprake te zijn van foutieve inname van het middel. Patiënten laten de tablet alendroninezuur eerst in de mond smelten alvorens hem door te slikken. Ook de besproken patiënt bleek deze gewoonte te hebben, mogelijk als gevolg van haar cognitieve achteruitgang in de laatste 3 maanden.

Orale ulcera zijn zeldzame bijwerkingen van het gebruik van alendroninezuur, met een geschatte incidentie van 0,01-0,1% (Farmacotherapeutisch Kompas, 2010). Uit deze casus blijkt echter dat het een bijwerking is waarmee rekening moet worden gehouden. Alendroninezuur wordt beschouwd als een veilig en effectief geneesmiddel. Foutieve inname van het middel kan leiden tot ernstige bijwerkingen met een invaliderend karakter. Aangezien het middel steeds vaker wordt voorgeschreven, is een toename van de incidentie niet ondenkbaar. Als een patiënt met orale ulcera alendroninezuur gebruikt, kan een vroegtijdige herkenning van het beeld veel aanvullend onderzoek en behandelingen voorkomen.

### Discussie

Huisartsen en tandartsen verwijzen regelmatig patiënten naar een polikliniek Mondziekten, Kaak- en Aangezichts-

chirurgie vanwege afwijkingen aan het mondslijmvlies. Meestal is een duidelijke oorzaak aanwijsbaar, zoals slijmvliesafwijkingen door een slecht passende gebitsprothese of een scherp gebitselement en odontogene ontstekingen. Sommige mondholtteafwijkingen zijn een symptoom van een systemische aandoening. Een voorbeeld is acute gingivitis, dat een eerste symptoom kan zijn van acute leukemie (Van der Wal, 1998). Een aantal ziekten die gepaard gaan met ulcera van het mondslijmvlies is vermeld in tabel 1. Er kan bijvoorbeeld sprake zijn van een auto-immuunafwijking als pemphigus vulgaris, erosieve lichen planus, systemische lupus erythematoses, de ziekte van Wegener of de ziekte van Crohn. Daarnaast kan sprake zijn van een virale, bacteriële of mycotische oorzaak, een vitaminedeficiëntie, een chemische of toxische reactie op geneesmiddelen of een immuundeficiëntie (Spijkervet et al, 2000).

Indien na anamnese en klinisch onderzoek geen duidelijke diagnose kan worden gesteld, kan aanvullend bloedonderzoek, een kweek en histologisch onderzoek van aanvullende waarde zijn. Om een specifieke infectieziekte of een auto-immuunafwijking aan te tonen, zoals pemphigus vulgaris, kan daarnaast een immunochemische bepaling van het bloed worden overwogen. Een analyse van de bijwerkingen van gebruikte medicatie kan eveneens belangrijke informatie opleveren.

Wanneer een patiënt zich presenteert met orale ulcera is het belangrijk te bedenken dat zowel lokale als systemische oorzaken aan het beeld ten grondslag kunnen liggen. Naast klinisch onderzoek is het van essentieel belang te beginnen met een goede anamnese en een analyse van de gebruikte medicatie. Bij onduidelijkheid over de oorzaak van de laesie kan na een interventie als het inslijpen van een gebitselement of gebitsprothese gedurende 2 weken een afwachtende houding worden aangenomen. Indien geen verbetering optreedt, wordt geadviseerd de patiënt te verwijzen naar een kaakchirurg.

### Leermoment

Aan orale ulcera kunnen zowel lokale als systemische oorzaken ten grondslag liggen. Bij een orale ulcus kan na eventuele interventie 2 weken worden afgewacht. Indien geen verbetering optreedt, is verwijzing naar een kaakchirurg voor verder onderzoek geïndiceerd.

Bij aandoeningen in de mondholte kan informatie over de gebruikte medicijnen en manier van innemen ervan zeer relevant zijn.

### Literatuur

- \* Aleid W, Sidebottom A. Oral mucosal irritation with incorrect use of alendronate. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009; 47: 170-171.
- \* Bijlsma A, Blokzijl H, Vecht J. Ernstig oesofagusletsel als complicatie bij behandeling met Risedroninezuur. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2008; 152: 2105-2107.
- \* *Farmacotherapeutisch Kompas*. Diemen: College voor zorgverzekeringen, 2010. (www.fk.cvz.nl, geraadpleegd 18-01-2010).
- \* Gonzales-Moles MA, Bagan-Sebastian JV. Alendronate-related oral mucosa ulcerations. *J Oral Path Med* 2000; 29: 514-518.
- \* Kicken M, Cann EM van, Koole R. Bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak 2. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2007; 114: 428-431.
- \* Krasagakis K, Krüger-Krasagakis S, Ioannidou D, Tosca A. Chronic erosive and ulcerative oral lesions caused by incorrect administration of alendronate. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 651-652.
- \* Park BJ, Clouse J, Shatin D, Stergachis A. Incidence of adverse oesophageal and gastric events in alendronate users. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000; 9: 371-376.
- \* Peter CP, Handt LK, Smith SM. Esophageal irritation due to alendronate sodium tablets: possible mechanisms. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1998-2002.
- \* Spijkervet FKL, Raghoobar GM, Vissink A. Afwijkingen van de orale mucosa. In: Stegenga B, Vissink A, Bont LGM de (red.) *Mondziekten en kaakchirurgie*. Assen: Van Gorcum en Comp, 2000.
- \* Wal KGH van der. Acute gingivitis, denk aan acute leukemie. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 1998; 105: 62.

### Summary

#### A toxic reaction of the oral mucosa to alendronate (Fosamax®)

A 90-year old woman attended a department of Oral and Maxillofacial Surgery with a tongue that had been painful for at least 3 months. Clinical examination revealed extensive bullous and ulcerative lesions located on the tongue, the oral vestibule and the buccal mucosa on both sides. A variety of diseases may be causative of ulcerative stomatitis: autoimmune diseases (like Pemphigus vulgaris, Erosive Lichen Planus, SLE or M. Crohn), or a viral, bacterial or mycotic infection, vitamin deficiency, a toxic reaction to medication or an immune deficiency. After an extensive, clinical examination, a definitive diagnosis still had not been achieved. The patient suffered from osteoporosis, for which she used alendronate (Fosamax®). A study of the literature described a possible relationship between the occurrence of oral ulcers and the use of oral bisphosphonates. Since a toxic reaction to alendronate was suspected, the use of Fosamax® tablets was suspended. Three months later a complete recovery of the oral mucosa was observed.

### Casuïstiek

#### Bron

E.A. Dik<sup>1</sup>, R.J.J. van Es<sup>1</sup>, J.E. Bergsma<sup>2</sup>

Uit <sup>1</sup>de afdeling Mondziekten en Kaakchirurgie en Bijzondere Tandheelkunde van het Universitair Medisch Centrum Utrecht en <sup>2</sup>de afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichts chirurgie van het Amphia Ziekenhuis in Breda.

Datum van acceptatie: 14 april 2010

Adres: E.A. Dik, UMC Utrecht, postbus 85500, 3508 GA Utrecht

e.a.dik@umcutrecht.nl