

## Serie: Medicamenten en mondzorg

# Orale bijwerkingen van door ouderen veelgebruikte medicamenten

De komende decennia is in de westerse wereld sprake van een dubbele vergrijzing. Dit houdt in dat zowel het aantal ouderen als de gemiddelde leeftijd toeneemt. De toegenomen levensverwachting betekent tevens steeds meer ouderen die lijden aan een of meerdere systemische ziekten waarvoor medicamenten worden gebruikt. Op dit moment gebruikt 45% van de 65-plussers 5 of meer medicamenten en 20% van de 75-plussers zelfs 10 of meer medicamenten. Hoe meer medicamenten worden gebruikt, des te groter is de kans op bijwerkingen en dus ook orale bijwerkingen, zoals het gevoel van een droge mond of het ontwikkelen van candidose, angio-oedeem, hyperplasie van de gingiva, lichenöide reactie van het orale slijmvlies, smaakstoornissen, halitose en osteonecrose. Gezien het brede scala aan orale bijwerkingen, is het voor tandartsen van belang om een goed inzicht te hebben in de medicamenten die ouderen gebruiken en kennis te hebben van de daarbij behorende (orale) bijwerkingen.

Bakker MH, Vissink A, Baat C de, Visser A. Serie: Medicamenten en mondzorg.

Orale bijwerkingen van door ouderen veelgebruikte medicamenten

Ned Tijdschr Tandheelkd 2017; 124: 645-652

doi: <https://doi.org/10.5177/ntvt.2017.12.17167>

### Inleiding

In Nederland is er sprake van een dubbele vergrijzing: zowel het aantal ouderen als de gemiddelde leeftijd neemt toe. Ouderen, vooral 75-plussers, hebben een grotere kans op het ontwikkelen van systemische ziekten, zoals diabetes

#### Wat weten we?

Veel ouderen gebruiken medicamenten. Hoe ouder men wordt des te groter de kans dat men meerdere medicamenten naast elkaar moet gebruiken. Van de 75-plussers gebruikt 20% zelfs 10 of meer medicamenten. Hoe meer medicamenten worden gebruikt, des te groter is de kans op (orale) bijwerkingen.

#### Wat is nieuw?

Het aantal ouderen neemt sterk toe en tandartsen zullen meer geconfronteerd worden met ouderen die mondgezondheidsproblemen hebben. Wat veel tandartsen zich niet realiseren, is dat sommige van deze problemen mogelijk terug te voeren zijn op het medicamentgebruik.

#### Praktijktoepassing

Voor tandartsen is het belangrijk dat zij orale manifestaties van bijwerkingen van medicamenten herkennen. Dit komt vooral bij ouderen voor, omdat zij doorgaans meerdere medicamenten naast elkaar gebruiken.

### Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel kent u:

- de frequentie van orale bijwerkingen van medicamenten onder ouderen;
- de 8 belangrijkste orale bijwerkingen van medicamenten gebruikt door ouderen;
- en het effect dat die orale bijwerkingen hebben op de algemene gezondheid, de mondgezondheid en het dagelijks welbevinden van ouderen.

mellitus, reumatoïde artritis en cardiovasculaire ziekten. Ouderen met meerdere van deze systemische ziekten (multimorbiditeit) staan onder behandeling van een of meer artsen en gebruiken doorgaans meerdere medicamenten naast elkaar. Bij gebruik van 5 of meer medicamenten per dag is er sprake van polyfarmacie. Onderzoek heeft uitgewezen dat circa 45% van de 65-plussers 5 of meer medicamenten gebruikt en 20% van de 75-plussers zelfs 10 of meer (Van Dijk et al, 2009; De Baat et al, 2017). Een pillendoosje met daarop aangegeven het tijdstip wanneer medicamenten moeten worden ingenomen, kan dan handig zijn (afb. 1a). Ook de door apothekers verstrekte zogenoemde baxterrollen kunnen een oudere helpen (afb. 1b). Het nadeel van een



Beeld: Najid Nafid/Hollandse Hoogte

**Afb. 1. a.** Bij polyfarmacie is het juiste gebruik en het juiste tijdstip van inname van de medicamenten belangrijk. Een pillendoos met timer kan daarbij een goed hulpmiddel zijn.

**b.** De Baxterrol bestaat uit een rol met zakjes die in een doos zit. In ieder zakje zitten de medicamenten die op hetzelfde moment dienen te worden ingenomen.

pillendoosje of een baxterrol is dat ouderen zich daardoor veelal minder bewust zijn welke medicamenten ze precies gebruiken en waarvoor. Ook zijn zij zich doorgaans niet bewust van mogelijke bijwerkingen (De Baat et al, 2017). Gezien het brede scala aan orale bijwerkingen dat kan optreden bij gebruik van medicatie, is het voor tandartsen van belang om een goed inzicht te hebben in de medicamenten die de patiënt gebruikt en kennis te hebben van de daarbij behorende orale bijwerkingen. In deze bijdrage wordt specifiek ingegaan op orale bijwerkingen die veelal het gevolg zijn van door ouderen veelgebruikte medicamenten.

### Medicamentgebruik door ouderen

Bepaalde medicamenten worden veel door ouderen gebruikt. Informatie over medicamenten en medicamentgebruik in Nederland wordt verzameld in de GIPdatabank (Genees- en hulpmiddelen Informatie Project van het Zorginstituut Nederland). Tabel 1 geeft weer hoeveel inwoners in Nederland een bepaald medicament gebruiken

(GIPdatabank, 2017). Welke medicamentgroepen het meest worden gebruikt door 65-plussers en waarvoor zij worden voorgeschreven, staat vermeld in tabel 2. Tabel 3 geeft een overzicht van de orale bijwerkingen deze groepen medicamenten kunnen veroorzaken.



Afb. 2. Angio-oedeem bij gebruik van ACE-remmers.

Top 20	Medicament	Aantal personen	Medicamentgroep	Werking	(Orale) Bijwerking
1	Diclofenac	1.199.000	NSAID	Pijnstillend, ontstekingsremmend, koortsverlagend	Maagdarmklachten
2	Amoxicilline	1.159.000	Breedspectrumantibioticum	Bacteriedodend	Maagdarmklachten, Candidiasis, smaakstoornis
3	Omeprazol	1.094.000	Protonpompremmer	Vermindert aanmaak maagzuur	Droge mond, angio-oedeem
4	Simvastatine	1.087.000	Cholesterolsyntheseremmer	Verlaagt cholesterol	
5	Metoprolol	1.012.000	B-blokker	Verlaagt hartslag en bloeddruk	Droge mond
6	Macrogol combinatiepreparaten	983.480	Laxans	Stimuleert stoelgang	Buikpijn
7	Overige emollientia en protectiva	829.160	Verzorgende huid crème	Beschermt huid tegen uitdroging	
8	Salbutamol	808.540	β2-sympathicomimeticum	Verwijding luchtwegen	Candidiasis, cariës
9	Colecalciferol	746.160	Vitamine D	Opname calcium en fosfaat uit voedsel	Te hoog vitamine D-gehalte
10	Acetylsalicylzuur	737.960		Pijnstillend, koortsverlagend en ontstekingsremmend	Verminderde bloedstolling, maagklachten
11	Pantoprazol	710.060	Protonpompremmer	Vermindert aanmaak maagzuur	Droge mond, angio-oedeem
12	Nitrofurantoin	701.040	Antibioticum	Bacteriedodend	Maagdarmklachten, Candidiasis, smaakstoornis
13	Amoxicilline met enzymremmer	687.240	Antibioticum	Bacteriedodend	Maagdarmklachten, Candidiasis, smaakstoornis
14	Doxycycline	682.110	Antibioticum	Bacteriedodend	Maagdarmklachten, Candidiasis, smaakstoornis
15	Metformine	631.230	Glycemieverlager	Verlaagt bloedglucose	Smaakstoornis, maagdarmklachten
16	Codeïne	629.820	Hoestprikkel dempend middel	Dempt hoestprikkel en pijnstillend	Obstipatie en sufheid
17	Naproxen	617.810	NSAID	Pijnstillend, ontstekingsremmend, koortsverlagend	Maagdarmklachten
18	Hydrochloorthiazide	615.660	Diureticum	Plastablet, verlaagt bloeddruk en verbetert pompkracht	Droge mond
19	Desloratadine	611.150	Antihistaminicum	Anti-allergie medicament	Droge mond
20	Triamcinolon	607.760	Corticosteroid	Remt ontstekingen en overgevoelighedsreacties	Meer kans op infectie, maagdarmklachten

Tabel 1. Top 20 van meest gebruikte medicamenten in Nederland (GIPdatabank, 2017).

### Orale bijwerkingen van medicamenten

Het gebruik van (meer soorten) medicamenten (naast elkaar) kan tot ongewenste bijwerkingen leiden. Een deel van deze bijwerkingen betreft de mond. Een aantal van deze bijwerkingen is zeldzaam en wordt zelden in de algemene mondzorgpraktijk gezien. Soms resulteren deze bijwerkingen echter wel in een acute situatie waarbij snel handelen is gewenst. Een voorbeeld hiervan is een plotseling optredende zwelling van de tong bij het gebruik van ACE-remmers (afb. 2). Na jarenlang probleemloos gebruik hiervan kan plotseling een dergelijke reactie optreden (zie subparagraaf 'Angio-oedeem').

In Nederland zijn ruim 14.000 geregistreerde medicamenten beschikbaar en er zijn oneindig veel combinaties van medicamenten mogelijk die elk een scala aan bijwerkingen kunnen veroorzaken (CBG-MED, 2016). In dit artikel wordt ingegaan op de meest voorkomende orale bijwerkingen van medicamenten die door ouderen worden gebruikt. Verschillende groepen medicamenten kunnen dezelfde orale bijwerking geven (tab. 3). Daarnaast wordt advies gege-

ven hoe deze bijwerking kan worden verholpen of verlicht. Tot de orale bijwerkingen waarmee tandartsen regelmatig worden geconfronteerd, behoren het gevoel van een droge mond (xerostomie), een verminderde speekselsecretie (hyposialie) en de daarmee samenhangende verhoogde kans



**Afb. 3.** Hyperplasie van gingiva onder mesostructuur. Dergelijke hyperplasieën kunnen het gevolg zijn van selectieve calciumantagonisten, zoals amlodipine (tab. 2).

Top 10	Medicamentgoepen bij ouderen (65 jaar en ouder)	Medicamenten	Indicatie	Gebruikers per 1.000 ZVW-verzekerden
1	Protonpompremmers	Omeprazol, Pantoprazol	Maagzuurremmers/middelen tegen ulcus pepticum en gastro-oesofageale reflux	233
2	Antitrombotica (vitamine K-antagonisten, trombocytenaggregatieremmers)	Fenprocoumon (Marcoumar®) Acenocoumarol NOAC (Pradaxa®) Carbasalaatcalcium (Ascal®) Dipyridamol (Persantin®) Clopidogrel (Plavix®, Grepid®)	Trombose, infarct	228
3	Antilipaemica enkelvoudig (statinen)	Simvastatine (Zocor®) Atorvastatine (Lipitor®) Rosuvastatine (Crestor®)	Bij te hoog cholesterolgehalte in bloed	222
4	β-blokkers	Atenolol Bisoprolol (Emcor®) Metoprolol (Selokeen®)	Hartfalen, hypertensie	189
5	ACE-remmers	Captopril Enalapril (Renitec®) Perindopril	Hartfalen, hypertensie	115
6	Selectieve calciumantagonisten	Amlodipine (Norvasc®) Nifedipine Felodipine	Hypertensie, angina pectoris	104
7	Glycemieverlagende middelen	Biguaniden (Metformine) Sulfonylureumderivaten (Gliclazide, Tolbutamide)	Diabetes mellitus	92
8	Angiotensine II-antagonisten	Losartan, Valsartan	Hartfalen, hypertensie Osteoporose, vitaminegebrek	80 77
9	Vitamine A en D	Vitamine A (Retinol), Vitamine D (colecalfiferol Divisun®)		
10	Diuretica	Furosemide (Lasix®) Bumetanide	Oedemen, hypertensie	73
Totaal aantal gebruikers 65+ polyfarmacie: 1.022.222				

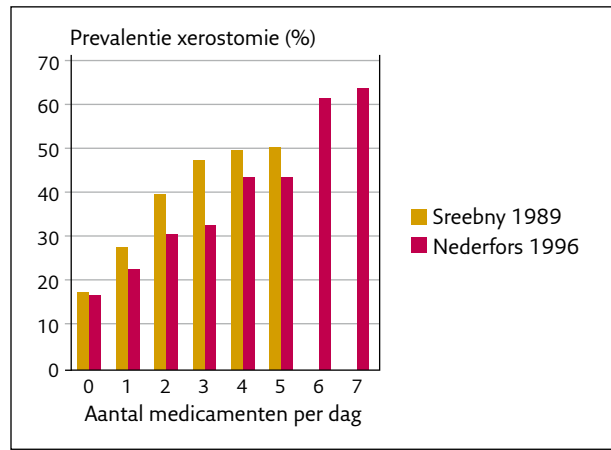
**Tabel 2.** Top 10 van de meest gebruikte medicamentgroepen door patiënten van 65 jaar en ouder in 2015 (GIPdatabank, 2017).

op het ontwikkelen van cariës, candidose en klachten over gebitsprothesen. Andere (relatief) veelvoorkomende en/of gemakkelijk te herkennen medicamentgerelateerde orale bijwerkingen zijn angio-oedeem (afb. 2), gingivahyperplasie (afb. 3), lichenoid reacties, verkleuring van gebitselementen, smaakstoornissen en halitose. Naast de orale bijwerking van medicamenten die behoren tot de in tabel 2 vermelde groepen, wordt ook kort ingegaan op medicamentgerelateerde osteonecrose van de kaak ('medication-related osteonecrosis of the jaw': MRONJ), aangezien relatief veel ouderen medicatie gebruiken, bijvoorbeeld voor het remmen van demineralisatie van bot of de gevolgen van metastasen van tumoren in het skelet, die deze bijwerking kan hebben.

**De droge mond**

De meest voorkomende orale bijwerking van door ouderen veelgebruikte medicamenten is xerostomie (Vissink et al, 2012a; De Baat et al, 2017). Ongeveer 30% van de ouderen klaagt over chronische monddroogheid (Ship et al, 2002; Sreebny en Vissink, 2010). Vaak is onduidelijk of hier daadwerkelijk hyposialie (verminderde speekselsecretie) aan ten grondslag ligt of dat het alleen een droog gevoel in de mond (xerostomie) betreft (Villa et al, 2015; Villa et al, 2016).

In zijn algemeenheid geldt: hoe meer medicamenten worden gebruikt, des te vaker de patiënt klaagt over xer-

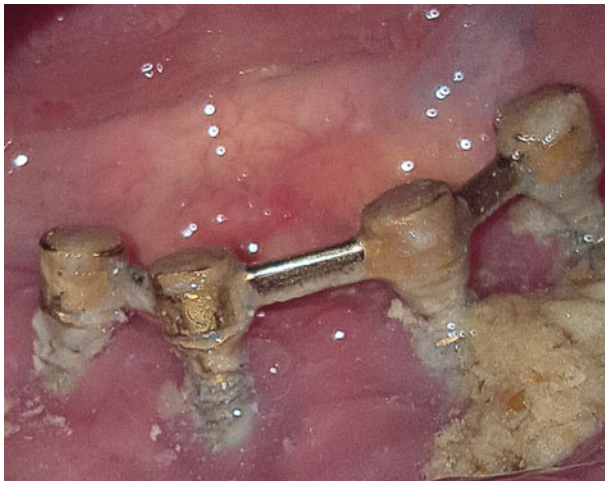


**Afb. 4.** De kans op het ontwikkelen van xerostomie neemt toe naarmate dagelijks meer medicamenten worden gebruikt.

rostomie (afb. 4) (Sreebny, 1989; Nederfors, 1996). Uit de top 10 van door 65-plussers gebruikte medicamenten worden vooral protonpomprenners, ACE-remmers en diuretica geassocieerd met een droge mond (tab. 2) (Wolff et al, 2017). Ook medicamenten uit andere groepen (tab. 2) kunnen, zeker als zij in combinatie met andere medicamenten worden gebruikt, worden gelinkt aan het ontwikkelen van xerostomie. Omdat van deze medicamenten dat effect minder evident is, is bij deze medicamentgroepen de bijwerking droge mond vaak niet expliciet vermeld.

Oorzakelijke factor	Orale bijwerkingen	Therapie
ACE-remmers	Droge mond	Speekselsubstituten
	Angio-oedeem	Adrenaline toedienen en spoedarts regelen
	Lichenoid reactie	Applicatie corticosteroid zalf of verwijzing kaakchirurg
	Smaakstoornis	Geen therapie mogelijk, behoudens medicament staken
Angiotensine II-antagonisten	Angio-oedeem	Adrenaline toedienen en spoedarts regelen
Anti-angiogene en anti-resorptieve medicatie	MRONJ ( medicament gerelateerde osteonecrose van de kaak (jaw)	Verwijzen naar kaakchirurg t.b.v. HBO (Hyperbare zuurstof therapie) en wegnabbelen necrotisch bot en herbedekken met slijmvlies indien mogelijk
Antibiotica	Candidiasis	Applicatie fungicide creme en spoelen chloorhexidine
	Lichenoid reactie	Applicatie corticosteroid zalf of verwijzing kaakchirurg
	Smaakstoornis	Geen therapie mogelijk, behoudens medicament staken
β-blokkers	Lichenoid reactie	Applicatie corticosteroid zalf of verwijzing kaakchirurg
Calciumantagonisten	Gingivahyperplasie	Gingivectomie indien wenselijk
Diuretica	Droge mond	Speekselsubstituten
Inhalatiecorticosteroiden	Candidiasis	Applicatie fungicide creme en spoelen chloorhexidine
	Verhoogd caries risico t.g.v. droge mond	Voorlichting en cariës preventie
NSAID	Angio-oedeem	Adrenaline toedienen en spoedarts regelen
	Lichenoid reactie	Applicatie corticosteroid zalf of verwijzing kaakchirurg
Orale glycemieverlagende middelen	Lichenoid reactie	Applicatie corticosteroid zalf of verwijzing kaakchirurg
Protonpompremmer	Droge mond	Speekselsubstituten
	Angio-oedeem	Adrenaline toedienen en spoedarts regelen
Zwavel- of jodiumbevattende medicamenten	Smaakstoornis	Geen therapie mogelijk, behoudens medicament staken
Polyfarmacie	Droge mond	Speekselsubstituten
Gevolg droge mond	Halitose	Spoelen met Halita, tong, dentitie en mond reinigen, speekselsubstituten
	Smaakstoornis	Geen therapie mogelijk, behoudens medicament staken

**Tabel 3.** Meest voorkomende orale bijwerkingen ten gevolge van door ouderen veelgebruikte medicamenten.



**Afb. 5.** Bij hyposalie gerelateerd aan medicantgebruik blijft vaak veel debris achter in de mond als gevolg van een verminderd zelfreinigend vermogen.

Al dan niet bewezen, kan een medicamentgeïnduceerde of -gerelateerde xerostomie, vooral als hier een daadwerkelijke hyposalie (mede) aan ten grondslag ligt, een veelheid aan gevolgen hebben, zoals slecht slapen, een slechte zelfreiniging van de mond, een verhoogd risico op het ontwikkelen van in het bijzonder cervicale cariës en candidose (afb. 5 t/m 7) (Vissink et al, 2012a). Ook kan hyposalie leiden tot problemen met het eten: het kauwen en slikken van voedsel wordt bemoeilijkt. Dit kan ertoe leiden dat minder wordt gegeten en eerder wordt gekozen voor vloeibaar dan vast voedsel met ondervoeding tot gevolg. Ten slotte kan er sprake zijn van verminderde smaak (dysgeusie) en een vieze adem (halitose) (Turner en Ship, 2007).

In een aantal gevallen kan de speekselvloed nog worden gestimuleerd door het zuigen op snoepjes of pepermint, maar dit is niet bevorderlijk voor dentate patiënten aangezien het cariërisico dan nog groter is (Sreebny en Vissink, 2010; Vissink et al, 2012b; Aliko et al, 2015). Als de patiënt hier baat bij vindt, moet dus het gebruik van suikervrij snoep en snoep met een milde zuurgraad (geen citroenzuur, wel eventueel producten met appelzuur) worden geadviseerd.

### Candidose

*Candida albicans*, een commensaal van de mondholte, geeft in een evenwichtig oraal milieu geen klachten. Wanneer het orale milieu verstoord raakt, kan deze gist zich ontwikkelen tot een orale schimmelinfectie. Deze verstoring kan komen door gebruik van medicamenten: een *Candida*-infectie wordt vooral gezien bij gebruik van antibiotica en inhalatiecorticosteroïden (afb. 7) (Swart et al, 2001). Een gebitsprothese die niet goed wordt schoongemaakt (in het bijzonder gebitsprothesen met een weekblijvende basis zoals een tijdelijke Softliner of een meer permanente molloplastlaag) en die 's nachts wordt ingehouden, is een risico voor het vormen van schimmels (Mersel et al, 2000). Het eenvoudigweg goed schoonmaken van de gebitsprothese en deze 's nachts droog opbergen, voorkomt gewoonlijk het ontwikkelen van candidiasis (Budtz-Jorgensen et al, 2000).



**Afb. 6.** De kans op het ontwikkelen van cariës is sterk vergroot bij een medicamentgerelateerde hyposalie, vooral cervicaal en op de gladde gebitsvlakken.

Orale candidose kan worden behandeld door een lokaal werkend antimycoticum voor te schrijven. Polyenen, zoals nystatine, en imidazolen, zoals miconazol, zijn effectief in het bestrijden van deze schimmelinfectie. Wel kan miconazol de werking van vitamine K-antagonisten ontregelen en een combinatie van deze 2 medicamenten wordt afgeraden. Het is ook van belang de gebitsprothese goed te reinigen met bijvoorbeeld een chloorhexidine-oplossing om re-infectie tegen te gaan (Ariani et al, 2015). *Candida*-species kunnen zich namelijk nestelen in de kunststof van gebitsprothesen.

### Angio-oedeem

Angio-oedeem is een plotselinge, diffuse zwelling van bijvoorbeeld tong, lippen, aangezicht of orofarynx en houdt een paar dagen aan (afb. 2). Vaak is de ene kant van de tong of het aangezicht meer gezwollen dan de andere kant. De oorzaak van deze zwelling ligt meestal in het gebruik van ACE-remmers. ACE-remmers zijn antihypertensiva en behoren tot de door ouderen veel gebruikte medicamenten (tab. 2). De activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) wordt verminderd en resulteert in een lagere bloeddruk. RAAS is onderdeel van het hormonale systeem dat ervoor zorgt dat de bloeddruk con-



**Afb. 7.** Candidose kan ontstaan wanneer de samenstelling van de orale flora wordt beïnvloed, bijvoorbeeld door antibiotica of inhalatiecorticosteroïden.

stant blijft. ACE-remmers zorgen dat ACE (angiotensin I converting enzyme) wordt geremd. Hierdoor wordt geen angiotensine II gevormd en verlaagt de bloeddruk. ACE-remmers remmen niet alleen de omzetting van angiotensine I naar angiotensine II, maar ook de afbraak van bradykinine. Er wordt gedacht dat bradykinine, een sterke vasodilator, een rol speelt in het ontstaan van angio-oedeem. Normaliter wordt bradykinine afgebroken door kininase II, dat sterk lijkt op het angiotensin I converting enzyme. In geval van angio-oedeem worden verhoogde niveaus bradykinine aangetroffen, die zorgen voor extravasatie van plasma en zwelling van het gelaat (Baram et al, 2013; Campo et al, 2013). Angio-oedeem kan na jarenlang probleemloos gebruik van ACE-remmers plotseling optreden. Minder vaak wordt angio-oedeem veroorzaakt door angiotensine II-antagonisten, prostaglandinesynthetaseremmers (NSAIDs) of protonpompremmers. De prevalentie wordt geschat op 0,1-0,7% onder de gebruikers van ACE-remmers (Baram et al, 2013; Lewis, 2013; Ruiters et al, 2014). In de meeste gevallen is de zwelling, mits het gebruik van het oorzakelijke medicament direct wordt gestaakt, ongevaarlijk en verdwijnt deze vanzelf. Wanneer het angio-oedeem de luchtweg bedreigt, is snel optreden essentieel en kan zelfs intubatie nodig zijn (Amey et al, 2013).

### **Gingivahyperplasie**

Hyperplasie van de gingiva wordt onder andere gezien bij gebruik van calciumantagonisten (tab. 2; afb. 3). Er is sprake van gingiva-overgroei zonder een beeld van ontsteking zoals typerend is voor gingivitis. Een goede mondhygiëne kan het proces afremmen, maar niet altijd voorkomen. Na het staken van medicamenten en het verbeteren van de mondhygiëne verdwijnt de hyperplasie veelal niet vanzelf en kan chirurgische correctie van de gingiva gewenst zijn om de mondhygiëne makkelijker te maken en plaqueretentie beter te voorkomen. Deze correctie is alleen zinvol wanneer de mondhygiëne goed is (Stegenga et al, 2013).

### **Lichenoïde reactie**

Een lichenoïde reactie van het orale slijmvlies lijkt klinisch op een unilateraal beeld van lichen planus met karakteristieke witte striae. NSAIDs en ACE-remmers worden het meest gelinkt aan het ontwikkelen van deze reactie, maar ook bij gebruik van antibiotica,  $\beta$ -blokkers en orale glycemieverlagende middelen wordt deze bijwerking gemeld (Ismail et al, 2007; Van der Meij et al, 2013). Op basis van het klinische beeld is niet direct vast te stellen of dit het gevolg is van medicamentgebruik. Pas wanneer na staken van het medicament de reactie verdwijnt en recidiveert wanneer het medicament weer wordt gestart, kan er met zekerheid worden gesproken van een medicamentgerelateerde reactie (Van der Meij et al, 2013). De etiologie van de lichenoïde reactie blijft onduidelijk, maar lijkt verband te houden met een lokale cellulaire immuunrespons (Ismail et al, 2007).

### **Smaakstoornis**

Medicamenten die invloed hebben op de aanwezigheid van koper, nikkel en zink kunnen leiden tot een smaakstoornis. Dit wordt het vaakst gemeld bij het gebruik van ACE-remmers (tab. 2). ACE-remmers vormen een binding met zink in smaakreceptoren en beïnvloeden hiermee smaakgevaarwording (Tsuruoka et al, 2004).

Ook bij gebruik van antibiotica, protonpompremmers, orale glycemieverlagende medicamenten en medicamenten die de speekselsecretie verminderen, wordt deze bijwerking beschreven (Vissink et al, 2013). In veel gevallen is het mechanisme onduidelijk. Wanneer de smaakstoornis als erg hinderlijk wordt ervaren, kunnen alternatieve medicamenten worden overwogen, maar dit is in de meeste gevallen niet mogelijk.

### **Halitose**

Een slechte adem (halitose, foetor ex ore) is voornamelijk het gevolg van tongbeslag, hetgeen vooral bij ouderen die niet goed meer kunnen slikken (dysfagie) en/of een droge mond hebben met enige regelmaat wordt gezien.

Medicamenten die zwavel of jodium bevatten, zoals het diureticum hydrochloorthiazide (tab. 2), worden ook gelinkt aan het ontwikkelen van halitose. Een zuivere medicamentgeïnduceerde halitose is echter zeldzaam. Vaker komt voor dat halitose een indirect gevolg is van de bijwerking van medicamenten, in het bijzonder van medicamenten die worden gelinkt aan xerostomie. Door de droge mond blijven voedselresten en debris en daarmee ook veel bacteriën langer in de mondholte aanwezig en kunnen op deze wijze leiden tot halitose (Stegenga et al, 2013, Swart

## **Bisfosfonaten verhogen kans op MRONJ**

et al, 2001). Het is geen uitzondering dat daarbij een beslag op de tong wordt gezien. De patiënt moet dan worden aangeraden om een tongscraper te gebruiken en te spoelen met middelen die speciaal voor het tegengaan van halitose op de markt zijn gebracht.

### **Medicamentgerelateerde osteonecrose van de kaak (MRONJ)**

Antiresorptieve en antiangiogene medicamenten (bijvoorbeeld bisfosfonaten en denosumab) worden voorgeschreven om de schadelijke gevolgen van postmenopauzale osteoporose tegen te gaan. Daarnaast worden deze medicamenten gebruikt als behandeling van kanker waarbij beenmerg is betrokken (bijvoorbeeld het multipole myeloom ofwel de ziekte van Kahler) of wanneer er zich metastasen bevinden in het skelet (bijvoorbeeld van mamma- en prostaatumoren). Deze medicamenten remmen het proces van botafbraak door het induceren van apoptose (interfase celdood, het fysiologische proces van celdood) van osteoclasten en/of het remmen van vorming van nieuwe

osteoclasten. Bij osteoporose worden voornamelijk orale bisfosfonaten voorgeschreven, bij de behandeling van tumoren vaak een intraveneuze variant. Ook kunnen in dit kader antiangiogene medicamenten worden gebruikt. Deze medicamenten gaan de vorming van bloedvaten tegen. Wanneer een patiënt antiresorptieve en/of antiangiogene medicamenten (heeft) gebruikt, is na invasieve behandelingen, zoals extracties of dentoalveolaire chirurgie, of bij een drukulcus onder een gebitsprothese, de kans op het ontwikkelen van MRONJ (medication-related osteonecrosis of the jaw) vergroot. MRONJ wordt gekenmerkt door geëxposeerd bot of een langer dan 8 weken bestaande fistel, zonder een voorgeschiedenis van radiotherapie of een metastase in dit gebied (Ruggiero et al, 2014). Vooral de intraveneuze bisfosfonaten zijn berucht en geven een sterk verhoogde kans op MRONJ, terwijl bij het gebruik van orale bisfosfonaten deze complicatie relatief zelden wordt gezien. Dit wordt veroorzaakt door het feit dat intraveneus toegediende bisfosfonaten voor 70% opgenomen worden in het bot, in tegenstelling tot de orale bisfosfonaten waarbij per gift slechts 1% door het bot wordt opgenomen. Bovendien zijn de bisfosfonaten die intraveneus toegediend worden vele malen potenter dan de oraal toegediende. De kans op het ontwikkelen van MRONJ is groter als in de periode van wondgenezing na een extractie eveneens inhalatiecorticosteroiden worden gebruikt (Hess et al, 2008).

Omdat de halfwaardetijd van deze antiresorptieve medicamenten circa 5 jaar is, heeft het geen zin om de medicamenten te staken en moet men ook beducht zijn op situaties waarin het gebruik van de medicamenten al enkele jaren geleden is geëindigd. Na het staken van bisfosfonaten blijft het effect van deze medicamenten nog lang aanwezig en blijft dus de kans op het ontwikkelen van MRONJ vergroot (Vescovi et al, 2012). Om dit risico goed te kunnen beoordelen, is een goede anamnese is van groot belang. De ervaring leert dat veel mensen het gebruik van bisfosfonaten of denosumab vergeten te melden omdat zij dit bijvoorbeeld 1 keer per week gebruiken of een aantal keren per jaar gebruiken en dit dus niet zien als reguliere medicamenten. Nog groter is de kans dat het gebruik van bisfosfonaten niet wordt gemeld als deze medicatie is gestopt. Echter, vanwege de lange halfwaardetijd kan het medicament nog wel actief zijn. Mocht uit de anamnese naar voren komen dat de kans bestaat dat de patiënt een dergelijk medicament heeft gebruikt, bijvoorbeeld als de patiënt is behandeld voor een mamma- of een prostaattumor, dan moet hier actief naar worden gevraagd.

Het wordt aanbevolen om voor de start van antiresorptieve of antiangiogene medicamenten patiënten focusvrij te maken, vooral als de patiënt start met het gebruik van intraveneuze medicamenten. Tijdens en na de medicatie moeten extractie en dentoalveolaire chirurgie zoveel mogelijk worden voorkomen. Wanneer een extractie eigenlijk onvermijdelijk is, gaat de voorkeur toch uit naar een endodontische behandeling en eventueel decapitatie (American Association of Endodontics, 2010). Als dit niet tot de mogelijkheden behoort, is de aanbeveling om patiënt te

verwijzen naar een afdeling Mondziekten-, Kaak- en Aangezichtschirurgie van een medisch centrum. Het kan dan noodzakelijk zijn om extra maatregelen te treffen. Zie ook de openbare richtlijn 'Medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak' van de Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie (NVMKA, 2015).

### Tot slot

Ouderen gebruiken doorgaans veel medicamenten. Het gebruik van medicamenten kan verschillende orale bijwerkingen hebben, variërend van het gevoel van een droge mond of een veranderde smaak tot angio-oedeem en MRONJ. Een goede kennis van de werking en de mogelijke (orale) bijwerkingen van door ouderen veel gebruikte medicamenten en het in het patiëntendossier actueel houden van het medicamentgebruik door de patiënt zullen bijdragen aan het tijdig onderkennen van de (orale) bijwerkingen van medicamenten en - indien nodig - het treffen van de juiste maatregelen.

### Literatuur

- \* Aliko A, Wolff A, Dawes C, Aframian D, et al. World workshop on oral medicine VI: clinical implications of medication-induced salivary gland dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015; 120: 185-206.
- \* American Association of Endodontics. Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of jaws. AAE Position Statement. Chicago: American Association of Endodontics, 2010.
- \* Amey G, Waidyasekara P, Kollengode R. Delayed presentation of ACE inhibitor-induced angio-oedema. *BMJ Case Rep* 2013; bcr2013010453.
- \* Ariani N, Visser A, Teulings MR, et al. Efficacy of cleansing agents in killing microorganisms in mixed species biofilms present on silicone facial prostheses—an *in vitro* study. *Clin Oral Investig* 2015; 19: 2285-2293.
- \* Baat C de, Putten GJ van der, Visser A, Vissink A. Medicamenten en mondzorg 4. Medicatie bij (kwetsbare en zorgafhankelijke) ouderen. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2017; 124: 265-270.
- \* Baram M, Kommuri A, Sellers SA, Cohn JR. ACE-inhibitor induced angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 442-445.
- \* Budtz-Jørgensen E, Mojon P, Rentsch A, Deslauriers NI. Effects of an oral health program on the occurrence of oral candidosis in a long-term care facility. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000; 28: 141-149.
- \* Campo P, Fernandez TD, Canto G, Mayorga C. Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 337-344.
- \* College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG-MEB). CBG Jaarverslag 2016. Utrecht: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, 2016.
- \* Dijk C van, Verheij R, Schellevis F. Huisartsenzorg in cijfers: polyfarmacie bij ouderen. *Huisarts en Wetenschap* 2009; 52: 315.
- \* GIPdatabank. Top 100 van geneesmiddelen o.b.v. het aantal gebruikers in 2015 (raming voor de totale Zvw-populatie) en top 10 gebruikte geneesmiddelgroepen door polyfarmacie-patiënten van 65 jaar en ouder in 2015. <https://www.gipdatabank.nl/> (geraadpleegd 28-04-2017).

- \* Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M, Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med* 2008; 121: 475-483.
- \* Ismail SB, Kumar SKS, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci* 2007; 49: 89-106.
- \* Lewis LM. Angioedema: etiology, pathophysiology, current and emerging therapies. *J Emerg Med* 2013; 45: 789-796.
- \* Meij EH van der, Schepman KP, Visscher JGAM de. Oral medicine 9. Lichen planus en lichenoid afwijkingen van het mondslijmvlies. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2013; 120: 477-482.
- \* Mersel A, Babayof I, Rosin A. Oral health needs of elderly short-term patients in a geriatric department of a general hospital. *Spec Care Dentist* 2000; 20: 72-74.
- \* Nederfors T. Xerostomia: prevalence and pharmacotherapy. With special reference to beta-adrenoceptor antagonists. *Swed Dent J* 1996; 116 (Suppl.): 1-70.
- \* Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschi-  
rurgie. Medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak. <https://www.nvmka.nl/sites/www.nvmka.nl/files/MRONJ%20NVMKA.pdf> (geraadpleegd op 04-10-17).
- \* Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 1938-1956.
- \* Ruiter MHT de, Smeele L, Lange J de. Unilateraal angio-oedeem van de tong en de mondbodem door ACE-remmers. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2014; 121: 259-260.
- \* Ship JA, Pillemer SR, Baum BJ. Xerostomia and the geriatric patient. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 535-543.
- \* Sreebny LM, Vissink A. Dry mouth. The malevolent symptom: a clinical guide. Ames: Wiley-Blackwell, 2010.
- \* Sreebny LM. Salivary flow in health and disease. *Compend Suppl* 1989: S461-S469.
- \* Stegenga B, Vissink A, Bont LGM de, Spijkervet FKL. MKA-chirurgie. Handboek voor mondziekten, kaak- en aangezichtschi-  
rurgie. Assen: Koninklijke Van Gorcum, 2013.
- \* Swart EL, Waal I van der, Wilhelm AJ. Orale bijwerkingen van genees-  
middelen. *Geneesmiddelenbulletin* 2001; 35: 133-137.
- \* Turner MD, Ship JA. Dry mouth and its effects on the oral health of elderly people. *J Am Dent Assoc* 2007; 138 (Suppl.): 15S-20S.
- \* Tsuruoka S, Wakaumi M, Nishiki K, et al. Subclinical alteration of taste sensitivity induced by candesartan in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 807-812.
- \* Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Guidotti R, Nammour S. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. *J Oral Pathol Med* 2012; 41: 214-221.
- \* Villa A, Wolff A, Aframian D, Vissink A, et al. World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction; prevalence, diagnosis, and treatment. *Clin Oral Investig* 2015; 19: 1563-1580.
- \* Villa A, Wolff A, Narayana N, et al. World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction. *Oral Dis* 2016; 22: 365-382.
- \* Vissink A, Visser A, Spijkervet FKL. Oral medicine 1. Oorzaken en klinisch beeld van monddroogheid. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2012a; 119: 493-498.
- \* Vissink A, Visser A, Spijkervet FKL. Oral medicine 2. Behandeling van monddroogheid. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2012b; 119: 555-560.
- \* Vissink A, Jager-Wittenaar H, Visser A, Spijkervet FKL, Weissenbruch R van, Nieuw Amerongen A van. Orale medicine 4. Klinische aspecten, gevolgen en behandeling van smaak- en reukstoornissen. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2013; 120: 155-162.
- \* Wolff A, Joshi RK, Ekström J, et al. A guide to medications inducing salivary gland dysfunction, xerostomia, and subjective sialorrhea: a systematic review sponsored by the world workshop on oral medicine VI. *Drugs RD* 2017; 17: 1-28.

## Summary

### Medicaments and oral healthcare 6. Oral side effects of medications commonly used by older people

*In the coming decades the western world will experience a double ageing of its population; there will be an increase in both the number of older people and the average age. The increase in life expectancy will also mean more and more older people who suffer from multiple systemic diseases that are treated with medications. At this moment, 45% of those over 65 use 5 or more medications and 20% of those over 75 use as many as 10 or more. The more medications used, the greater the risk of side effects and therefore oral side effects, like symptoms of dry mouth or the development of candidiasis, angioedema, gingival hyperplasia, lichenoid reaction of the oral mucosa, dysgeusia, halitosis and osteonecrosis. Considering the wide range of oral side effects, it is important for dentists to be well aware of the medications being used by older patients as well as having a thorough knowledge of their oral side effects.*

## Bron

M.H. Bakker<sup>1</sup>, A. Vissink<sup>1</sup>, C de Baat<sup>2</sup>, A. Visser<sup>1</sup>

Uit <sup>1</sup>de afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschi-  
rurgie van het UMC Groningen/Rijksuniversiteit Groningen en <sup>2</sup>de afdeling Orale Functieleer van het Radboudumc in Nijmegen

Datum van acceptatie: 5 oktober 2017

Adres: mw. dr. A. Visser, UMC Groningen, MKA-chirurgie BB 70, postbus 30.001, 9700 RB Groningen

[a.visser@umcg.nl](mailto:a.visser@umcg.nl)