

# Geneesmiddelenbulletin

Redactie-adres: Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk (ZH), telefoon 070-407007. Abonnementen: telefoon 070-406477

Jaargang 22, nr 8

30 juli 1988

IN DIT NUMMER OOK:

- Leeftijdsgrens bij de toediening van tetracycline

## ACETYLSALICYLZUUR EN HET SYNDROOM VAN REYE

Sinds het syndroom van Reye in 1963 als ziektebeeld is beschreven<sup>1</sup> is het in toenemende mate in de belangstelling gekomen. Ook in ons land is aan het syndroom ruimschoots aandacht besteed.<sup>2-3</sup> In verband met de nog bestaande controverses, in het bijzonder ten aanzien van de rol van acetylsalicylzuur en de nieuwe gegevens die hierover beschikbaar zijn gekomen, is een beknopt overzicht van de belangrijkste bevindingen in het Geneesmiddelenbulletin van belang.

### EPIDEMIOLOGIE, DIAGNOSTIEK

Het syndroom van Reye is een levensbedreigende - voornamelijk bij kinderen voorkomende - ziekte gekenmerkt door encefalopathie en een vette degeneratie van organen, in het bijzonder van de lever. Hoewel reeds in 1929 hierover was gerapporteerd<sup>4</sup> werd het ziektebeeld pas in 1963 door Reye en medewerkers duidelijk gedefinieerd. De beschreven ziekteverschijnselen zijn onder meer: ernstig braken gevolgd door toenemende sufheid die kan overgaan in diep coma. Bij kinderen jonger dan één jaar komen vaak ook ademhalingsstoornissen en convulsies voor. Gewoonlijk gaan een met koorts gepaarde luchtweginfectie of maagdarmsstoornissen aan het syndroom vooraf.

De transaminase- en ammoniakspiegels in het bloed zijn verhoogd, maar icterus ontbreekt. In ernstige gevallen kan hypoglykemie aanwezig zijn en zijn de protrombinespiegels verlaagd. Het lichtmicroscopische beeld van de lever toont een diffuse fijndruppelige vette infiltratie terwijl bij elektronenmicroscopie beschadiging van de mitochondriën (zwellen en pleomorfie) in de hepatocyten is te vinden.<sup>5-6</sup> Leverbiopsie, mits onder bepaalde voorzorgen uitgevoerd (o.a. correctie van aanwezige stollingsstoornissen), kan

dan ook een belangrijke bijdrage leveren aan de diagnostiek.

Het syndroom van Reye kan vóórkomen bij zowel kinderen als adolescenten, de piekincidentie ligt tussen 5 en 15 jaar. Ook zijn, zij het zelden, gevallen beschreven bij volwassenen.<sup>7</sup> Hoewel influenza (vnl. influenza B) en varicella het meest zijn genoemd als ziekten die aan het syndroom van Reye voorafgaan,<sup>8-9</sup> zijn ook enkele gevallen gemeld bij kinderen met chronische inflammatoire aandoeningen (o.a. juveniele reumatoïde arthritis, lupus erythematoses).<sup>10-12</sup>

De jaarlijkse incidentie in de Verenigde Staten (VS) werd tussen 1974 en 1984 geschat op 3,2-8,8 per miljoen personen onder de 18 jaar.<sup>13</sup> In Groot-Brittannië werd in 1981 een incidentie opgegeven van 3-6 per miljoen personen onder de 16 jaar.<sup>13</sup> De letaliteit in de VS bedroeg in 1974 41% en was in 1980 gedaald tot 23%. 34-61% van de overlevenden hebben nadien neuropsychologische stoornissen; in het algemeen is de letaliteit en morbiditeit bij jongere kinderen hoger dan bij oudere.<sup>9</sup>

Onlangs is onderzoek verricht naar het aantal in Nederlandse ziekenhuizen gediagnosticeerde patiënten met het syndroom van Reye. De gegevens van dit onderzoek dat zojuist is afgesloten zullen binnenkort worden gepubliceerd.

### ETIOLOGIE: MOGELIJKE ROL VAN ACETYLSALICYLZUUR

Ondanks het uitgebreide onderzoek dat na de definitie van het ziektebeeld is verricht is de oorzaak van het syndroom van Reye nog onbekend.

Er zijn verschillende, veelal aangeboren, stofwis-

selingsziekten met verschijnselen die lijken op die van het syndroom van Reye. Voorbeelden zijn erfelijke deficiënties van enzymen van de zogenaamde ureumcyclus, zoals van ornithine-transcarbamylase en carbamylfosfaat-synthetase,<sup>14</sup> 'systemische' carnitinedeficiëntie<sup>15</sup> alsook stoornissen in de oxydatie van vetzuren.<sup>16</sup> Inderdaad is bij het syndroom van Reye ook een verlaagde activiteit gevonden van genoemde enzymen<sup>17-18</sup> alsook een verhoogde concentratie van een aantal aminozuren (o.a. van glutamine, alanine,  $\alpha$ -amino-N-butyraat en lysine),<sup>19-21</sup> hetgeen zou kunnen wijzen op een gestoorde verwerking van stikstof. In verband hiermee wordt de oorzaak van het syndroom onder meer gezocht in een genetische stoornis die onder invloed van bepaalde externe factoren tot uiting komt.<sup>9</sup>

De eerste gedachte dat het syndroom van Reye zou kunnen samenhangen met het gebruik van acetylsalicylzuur dateert van 1965 toen de aandacht werd getrokken door de gelijkenis van het ziektebeeld met intoxicatie door salicylaten.<sup>22</sup> Salicylaatintoxicatie blijkt bovendien dezelfde fijn-druppelige vettige infiltratie in de lever te geven als die welke wordt gezien bij patiënten met het syndroom van Reye.<sup>23</sup> De karakteristieke beschadiging van de mitochondriën en de verhoogde aminozuurspiegels ontbreken echter.<sup>24</sup>

Steun voor deze vermoede samenhang kwam voorts van een viertal in de VS verrichte onderzoeken, waarin werd gevonden dat patiënten met het syndroom van Reye vaker acetylsalicylzuur hadden gebruikt dan overeenkomstige controles.

Het eerste, in Arizona tijdens een influenza A-epidemie uitgevoerd onderzoek gaf te zien dat alle zeven betrokken patiënten met het syndroom van Reye acetylsalicylzuur hadden gebruikt terwijl dit bij slechts de helft (8 v.d. 16) van de controlepatiënten het geval was.<sup>25</sup>

Vervolgens werden twee onderzoeken verricht in Michigan.<sup>26</sup> In het eerste daarvan, werden tijdens een influenza B-epidemie 56 gevallen van het syndroom van Reye bij kinderen van de schoolleeftijd gerapporteerd aan de 'Centers for Disease Control'. De ouders van 25 van deze kinderen werden ondervraagd naar het gebruik van acetylsalicylzuur bevattende producten. Een dergelijke ondervraging vond ook plaats bij controles die qua leeftijd, ras, schoolklas en aard van de doorgemaakte infectie met deze patiënten overeenkwamen, maar bij wie zich geen syndroom van Reye had ontwikkeld. Kinderen met het syndroom van Reye hadden significant vaker acetylsalicylzuur gebruikt tijdens de infectie dan de controles (24 v.d. 25, resp. 34 v.d. 46 kinderen). In het tweede daarvan, verricht tijdens een influenza A-epidemie, werd eveneens gevonden dat meer kinderen met het syndroom van Reye acetylsalicylzuur hadden gebruikt dan de overeenkomstige controles (12 v.d. 12, resp. 13 v.d. 29 kinderen). Het laatste en meest uitgebreide onderzoek vond plaats in Ohio.<sup>27</sup> Daarin werden 97 patiënten vergeleken met 156 controles van overeenkomstige leeftijd, ras, geslacht, geografische verspreiding (stad/platteland), tijdstip en type van de voorafgaande infectie. Ook hier bleken meer patiënten met het syndroom van Reye acetylsalicylzuur te hebben gebruikt dan de controles (94 v.d. 97 (97%) tegen 110 v.d. 156 (71%)).

Een bijkomende bijzonderheid was dat in drie van deze vier onderzoeken een negatieve associatie werd gevonden met het gebruik van paracetamol.

Over de bevindingen van deze onderzoeken is nadien veel discussie gevoerd, waarbij vooral de opzet ervan is bekritiseerd.<sup>28-33</sup>

Nagegaan was alleen in hoeverre het ziektebeeld van de doorgemaakte infectie in de onderzochte groepen overeenkwam zonder dat (m.u.v. varicella) het specifieke etiologische agens was geïdentificeerd. Niet was nagegaan in hoeverre de ernst van de infectie in beide groepen overeenkwam. In laatstgenoemd onderzoek bleken bij heranalyse van de gegevens zelfs vaker maagdarfstoornissen, koorts of dehydratie voor te komen bij de patiënten met het syndroom van Reye dan bij de controles. De groepen zijn daardoor niet goed vergelijkbaar; ook kunnen de ernstiger ziektesymptomen tijdens de doorgemaakte infectie in de indexgroep de oorzaak zijn geweest dat in deze groep meer acetylsalicylzuur was gebruikt. Verder is het mogelijk dat de ondervraagde ouders zich achteraf het medicijngebruik niet meer zo goed herinnerden hetgeen mede op de uitkomsten van invloed kan zijn geweest. Het verband tussen het syndroom van Reye en acetylsalicylzuur werd vooral op grond van deze overwegingen van verschillende kanten ernstig betwijfeld.

In twee van de drie bovengenoemde onderzoeken werd wel,<sup>25-27</sup> in de derde<sup>28</sup> geen relatie gevonden tussen de gebruikte doses en het optreden, of de ernst van de symptomen.

Ook hebben bepalingen van acetylsalicylzuurconcentraties in het serum inconsistente uitkomsten opgeleverd.

Bij 130 kinderen met het (d.m.v. leverbiopsie geverifieerd) syndroom van Reye werd gemiddeld een hogere serum-acetylsalicylzuurspiegel gevonden dan bij een vergelijkbare groep kinderen na een doorgemaakte varicella- of influenza-infectie. Er was echter geen verband tussen de serumspiegels en het al dan niet aanwezig zijn en de diepte van het coma. Wel bleken bij kinderen die overleden of die neurologische restverschijnselen hadden de serumspiegels significant hoger te zijn geweest dan bij kinderen die zonder neurologische gevolgen in leven zijn gebleven.<sup>34</sup> Temeer omdat de gevonden serumspiegels een grote interindividuele spreiding toonden in de beide groepen, zijn hierover geen conclusies mogelijk.

Tenslotte werd opnieuw een onderzoek opgezet waarbij is getracht de eerder gemaakte fouten zoveel mogelijk te vermijden. De voorlopige resultaten die zijn gepubliceerd in 1984,<sup>35</sup> lijken die van de voorafgegane onderzoeken echter wel te bevestigen.

Significant meer patiënten met het syndroom van Reye hadden acetylsalicylzuur gebruikt dan hiermee qua leeftijd, ras, of voorafgaande ziekte (luchtweginfectie, waterpokken of diarree) overeenkomende controles (28 v.d. 30, resp. 66 v.d. 145). Speciale aandacht was gericht op de ernst van de doorgemaakte infectie: deze was in de indexgroep zeker niet hoger dan in de controlegroep.

Inmiddels zijn van het onderzoek dat aanvankelijk in 50 en vervolgens in 70 kinderklinieken werd voortgezet, de definitieve resultaten gepubliceerd. Het onderzoek omvatte slechts 27 patiënten met het syndroom van Reye in aansluiting op waterpokken, luchtweginfectie of maagdarfstoornissen. Dit aantal was kleiner dan de 100 à 200 patiënten die men in het onderzoek had willen betrekken, maar stemde wel overeen met de inmiddels in de VS geconstateerde daling van de incidentie van het syndroom (zie verderop).

Vergeleken werd met 140 overeenkomstige controles. Ook nu werd een duidelijke associatie gezien tussen het gebruik van salicylaten (vnl. acetylsalicylzuur) en het vóórkomen van het syndroom van Reye: dit gebruik was bij de patiënten veelvuldiger dan bij de controles (93% resp. 29%), terwijl over het algemeen ook hogere doses waren toegepast.<sup>36</sup>

Een verdere aanwijzing voor een mogelijke samenhang werd geleverd door de bevinding dat sinds de verhoogde publiciteit in de VS in de jaren 80 zowel het gebruik van acetylsalicylzuur door kinderen alsook de incidentie van het syndroom van Reye aldaar aanmerkelijk was gedaald.<sup>37-40</sup>

## OFFICIELE MAATREGELEN EN ADVIEZEN

Op grond van bovenvermelde uitkomsten zijn door de autoriteiten van verschillende landen waarschuwingen uitgegeven acetylsalicylzuur niet meer voor te schrijven aan kinderen met waterpokken of influenza. In Groot-Brittannië zijn acetylsalicylzuurpreparaten voor kinderen inmiddels uit de handel genomen.<sup>41</sup>

Verder zal of is reeds (zoals in ons land) in bijsluiterteksten van acetylsalicylzuur bevattende produkten vermeld dat deze bij kinderen met waterpokken of influenza niet zonder medisch advies moeten worden gebruikt.<sup>42-45</sup> Ook het Comité voor Farmaceutische Spécialités van de Europese Gemeenschap raadt de autoriteiten van verschillende landen aan om zowel aan artsen en apothekers als aan het publiek informatie te verstrekken over de mogelijke samenhang tussen acetylsalicylzuur en het syndroom van Reye en het gebruik hiervan bij kinderen met koorts zonder voorafgaand medisch advies te ontraden.<sup>42</sup>

## CONCLUSIES, AANBEVELINGEN

Het syndroom van Reye is een weliswaar zeldzame, maar ernstige ziekte. Het verband met acetylsalicylzuur is niet strikt bewezen. Ook zonder het gebruik daarvan kan het, zoals onder meer bleek uit een recent Australisch onderzoek, vóórkomen.<sup>46</sup> Er zijn echter wel aanwijzingen dat acetylsalicylzuur het risico daarvan verhoogt. Het is namelijk mogelijk dat acetylsalicylzuur het

syndroom - in aansluiting op een virale infectie (m.n. waterpokken en influenza) - kan uitlokken op basis van een genetisch bepaald, metabool defect.<sup>47</sup>

Wat moet voor de behandeling van kinderen met koorts, afgezien van de therapie van een eventueel hieraan ten grondslag liggende ziekte, nu worden geadviseerd?

Koorts heeft vermoedelijk een functie bij de natuurlijke afweer tegen infecties, om welke reden het vaak beter is deze niet symptomatisch te behandelen<sup>48</sup> zeker als de 39°C niet wordt overschreden.<sup>49</sup>

In bepaalde situaties, vooral die waarbij de door de temperatuurverhoging toegenomen zuurstofconsumptie ongewenst is (bv. bij bepaalde hartgebreken en aangeboren stofwisselingsziekten) alsook wanneer de oxygenatietoestand of de weefselperfusie van de patiënt marginaal is) dient koorts als symptoom wel te worden behandeld.<sup>48</sup>

Bij patiënten met epilepsie kan door koorts een toeval worden uitgelokt, ook bij hen dient de koorts te worden bestreden.<sup>48</sup> Verder wordt ter preventie van koortskonvulsies wel een antipyretische behandeling geadviseerd hoewel twijfel bestaat of hiermee het optreden ervan inderdaad wordt voorkómen.<sup>49</sup>

In situaties waarin antipyretische behandeling wel noodzakelijk wordt geacht zou paracetamol een alternatief kunnen zijn voor acetylsalicylzuur, mits de aanbevolen dosering niet wordt overschreden.<sup>49 50</sup> Hierbij moet worden opgemerkt dat ook daarvan de mogelijke schadelijkheid niet geheel bekend is. Indien men toch acetylsalicylzuur wenst te geven dient men zich ervan te vergewissen of er geen sprake is van waterpokken of influenza.<sup>44</sup> Ook dient te worden gewaarschuwd tegen het gebruik van acetylsalicylzuur voor zelfmedicatie bij deze infecties aangezien bovengenoemde vermelding niet in alle patiëntenbijsluiters is opgenomen.

Bij kinderen die wegens bepaalde auto-immuunziekten of juveniele reumatoïde arthritis langdurig met salicylaten worden behandeld dient het (geringe) risico tegen de voordelen van het therapeutische gebruik te worden afgewogen en lijkt tijdelijk staken tijdens een varicella- of influenza-infectie in elk geval raadzaam.<sup>3</sup>

## Literatuurlijst

1. Reye RDK, Morgan G, Baral J. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. A disease entity in childhood. *Lancet* 1963; II: 749-753.
2. Offerhaus, L. Kinderaspirine en het syndroom van Reye: verdacht maar nog niet veroordeeld. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127: 68-69.
3. Visser HKA. Het syndroom van Reye bij kinderen en het gebruik van acetylsalicylzuur. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986; 130: 1591-1592.
4. Brain WR, Hunter D et al. Acute meningo encephalomyelitis of childhood. *Lancet* 1929; I: 221-227.
5. Partin JC, Schubert WK, Partin JS. Mitochondrial ultrastructure in Reye's syndrome (encephalopathy and fatty degeneration of the viscera). *N Engl J Med* 1971; 285: 1339-1342.
6. Lichtenstein PK, Heubi JE, Daugherty CC et al. Grade I Reye's syndrome. A frequent cause of vomiting and liver dysfunction after varicella and upper-respiratory-tract infection. *N Engl J Med* 1983; 309: 133-138.
7. Consensus conference. Diagnosis and treatment of Reye's syndrome. *JAMA* 1981; 246: 2441-2444.
8. Aullivan-Bolyai JZ, Marks JS, Johnson D et al. Reye syndrome in Ohio, 1973-1977. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 629-638.
9. Sullivan-Bolyai JZ, Corey L. Epidemiology of Reye syndrome. *Epidemiologic Rev* 1981; 3: 1-26.

10. Young RSK, Torretti D, Williams RH et al. Reye's syndrome associated with long-term aspirin therapy. *JAMA* 1984; 251: 754-756.
11. Hansen JR, McCray PB, Bale JF et al. Reye syndrome associated with aspirin therapy for systemic lupus erythematosus. *Pediatrics* 1985; 76: 202-205.
12. Points. Reye's syndrome and aspirin. *Br Med J* 1986; 293: 209.
13. CSM Update. Reye's syndrome and aspirin. *Br Med J* 1986; 292: 1590.
14. LaBrecque DR, Latham PS, Riely CA et al. Heritable urea cycle enzyme deficiency - liver disease in 16 patients. *J Pediatr* 1979; 94: 580-587.
15. Glasgow AM, Eng G, Engel AG et al. Systemic carnitine deficiency simulating recurrent Reye syndrome. *J Pediatr* 1980; 96: 889-891.
16. Truscott RJW, Hick L, Pullin C et al. Dicarboxylic aciduria: the response to fasting. *Clin Chim Acta* 1979; 94: 31-39.
17. Brown T, Hug G, Lansky L et al. Transiently reduced activity of carbamyl phosphate synthetase and ornithine transcarbamylase in liver of children with Reye's syndrome. *N Engl J Med* 1976; 294: 861-867.
18. Snodgrass PJ, DeLong GR. Urea-cycle enzyme deficiencies and an increased nitrogen load producing hyperammonemia in Reye's syndrome. *N Engl J Med* 1976; 294: 855-859.
19. Kang ES, Gerald PS. Hyperammonemia and Reye's syndrome. *N Engl J Med* 1972; 286: 1216-1217.
20. Hilty MD, Romshe CA, Delamater PV. Reye's syndrome and hyperaminoacidemia. *J Pediatr* 1974; 84: 362-365.
21. Romshe CA, Hilty MD, McClung HJ et al. Amino acid pattern in Reye's syndrome: comparison with clinically similar entities. *J Pediatr* 1981; 98: 788-790.
22. Giles HMcC. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. *Lancet* 1965; i: 1075.
23. Starko KM, Mullick FG. Hepatic and cerebral pathology findings in children with fatal salicylate intoxication: further evidence for a causal relation between salicylate and Reye's syndrome. *Lancet* 1983; i: 326-329.
24. Quint PA, Allman FD. Differentiation of chronic salicylism from Reye syndrome. *Pediatrics* 1984; 74: 1117-1119.
25. Starko KM, Ray CG, Dominguez LB et al. Reye's syndrome and salicylate use. *Pediatrics* 1980; 66: 859-864.
26. Waldman RJ, Hall WN, McGee H et al. Aspirin as a risk factor in Reye's syndrome. *JAMA* 1982; 247: 3089-3094.
27. Halpin ThJ, Holtzhauer FJ, Campbell RJ et al. Reye's syndrome and medication use. *JAMA* 1982; 248: 687-691.
28. Anonymous. Reye's syndrome - epidemiological considerations. *Lancet* 1982; i: 941-943 (editorial).
29. Russell A.E. Salicylates and Reye's syndrome: epidemiologic data as a basis of action. *JAMA* 1982; 248: 722-723 (editorial).
30. Mowat AP. Reye's syndrome: 20 years on. *Br Med J* 1983; 286: 1999-2001.
31. Wilson JT, Brown RD. Reye syndrome and aspirin use: the role of prodromal illness severity in the assessment of relative risk. *Pediatrics* 1982; 69: 822-825.
32. Daniels SR, Greenberg RS, Ibrahim MA. Scientific uncertainties in the studies of salicylate use and Reye's syndrome. *JAMA* 1983; 249: 1311-1316.
33. RS Working Group. Reye syndrome and salicylates: a spurious association. *Pediatrics* 1982; 70: 158-160.
34. Partin JS, Schubert WK, Partin JC et al. Serum salicylate concentrations in Reye's disease. A study of 130 biopsy-proven cases. *Lancet* 1982; i: 191-193.
35. Hurwitz ES, Barrett MJ, Bregman D et al. Public health service study on Reye's syndrome and medications. *N Engl J Med* 1985; 313: 849-857.
36. Hurwitz ES, Barrett MJ, Bregman J et al. Public Health Service Study of Reye's syndrome and medications. Report of the main study. *JAMA* 1987; 257: 1905-1911.
37. Leads from the MMWR. Reye syndrome surveillance - United States 1986. *JAMA* 1987; 258: 2645-2646.
38. Remington PL, Rowley D, McGee H et al. Decreasing trends in Reye syndrome and aspirin use in Michigan, 1979 to 1984. *Pediatrics* 1986; 77: 93-98.
39. Banco L. Use of aspirin and Reye's syndrome. *Am J Dis Child* 1987; 141: 240-241.
40. Arrowsmith JB, Kennedy DL, Kuritsky JN et al. National patterns of aspirin use and Reye syndrome reporting, United States, 1980 to 1985. *Pediatrics* 1987; 79: 858-863.
41. Notes and News. Reye's syndrome and the giving of aspirin to children. *Lancet* 1986; i: 1396.
42. Reports. Acetylsalicylic acid and Reye's syndrome. *Drug Inform Bull* 1987; 1: 23-24.
43. Letters. Measures to prevent Reye's syndrome. *Lancet* 1986; ii: 1328.
44. Mededelingen. Acetylsalicylzuur en het syndroom van Reye. *Folia Pharmacother* 1986; 13: 87-88.
45. Boletín informativo 1986; octubre-diciembre: no. 9. El síndrome de Reye y su relación con el uso de ácido acetilsalicílico.
46. Orlowski JP, Gillis J, Kilham HA. A catch in the Reye. *Pediatrics* 1987; 80: 638-642.
47. Anonymous. Reye's syndrome and aspirin: epidemiological associations and inborn errors of metabolism. *Lancet* 1987; ii: 429-431 (editorial).
48. Winterberg DH, De Groot CJ. Bestrijding van koorts als gevolg van infecties bij kinderen; zinvol of gevaarlijk? *Ned Tijdschr Geneesk* 1987; 131: 1959-1961.
49. Addy DP. Cold comfort for hot children. *Br Med J* 1983; 286: 1163-1164.
50. Glen-Bott AM. Aspirin and Reye's syndrome a reappraisal. *Med Toxicol* 1987; 2: 161-165.

*Trefwoorden:* acetylsalicylzuur, syndroom van Reye.

## LEEFTIJDGRENS BIJ DE TOEDIENING VAN TETRACYCLINE\*

Het voorschrijven van tetracycline aan kinderen en aan vrouwen tijdens de graviditeit wordt in elk leerboek afgeraden in verband met verkleuring en misvorming van de zich ontwikkelende gebitselementen. Over het tijdstip waarop tetracyclinen weer wel veilig kunnen worden voorgeschreven, heerst in de literatuur echter geen

eenstemmigheid.

De tetracyclinen, die momenteel verkrijgbaar zijn (chloortetracycline, demeclocycline, doxycycline, minocycline, oxytetracycline, rolitetracycline en tetracycline\*\*) hebben alle in meer of mindere mate een affiniteit voor calciumionen. Daardoor ontstaat bij de vorming van calciumfosfaten (zoals het hydroxyapatiet: dit is de grondstructuur van

\* R.W. Zaadnoordijk, onder medeverantwoordelijkheid van de Redactiecommissie. Dit artikel is tevens verschenen in het *Pharmaceutisch Weekblad* van 13 mei 1988

\*\* Voor merknamen zie het einde van dit artikel

bot alsook van glazuur en dentine) een verbinding, een tetracycline-calcium-orthofosfaatcomplex. Dit kan zowel een verkleuring als een verstoring in de kristalstructuur van bot, dentine en glazuur veroorzaken. De verkleuring kan variëren van lichtgeel tot donkergrijs-bruin, kan verergeren onder invloed van externe factoren (voedselkleurstoffen, licht) en treedt vooral op bij chloortetracycline en in mindere mate bij doxycycline. Behalve het esthetisch aspect is het vooral de zwakkere kristalstructuur, die door een sneller verval van het glazuur de kans op cariës groot. De kwaliteit van het glazuur bepaalt de weerstand tegen cariës, de verkleuring bevindt zich voornamelijk in het dentine.

In het bot is deze structuurwijziging minder ernstig. In de literatuur is er geen enkele melding dat een langdurige tetracyclinetoediening een grotere kans geeft op fracturen of dysplasieën van bot waarin tetracycline zich in het kristalrooster bevindt. Na beëindiging van de tetracycline-toediening wordt door de continue remineralisatie van bot tenslotte weer een normale structuur verkregen. Klinisch is dit ook aanwijsbaar. Veel adolescenten worden in de puberteit behandeld met tetracycline ter bestrijding van acne, dikwijls jarenlang. Als bij deze jonge mensen de derde molaar operatief moet worden verwijderd is vaak de felgele verkleuring van zowel het bot als de wortel zichtbaar. De wortel wordt immers aangelegd in deze tijd terwijl de glazuurkroon en het kroondentine reeds is afgevormd. Enkele jaren na het beëindigen van de kuur is de botverkleuring vrijwel opgeheven, terwijl de wortel van deze derde molaar nog steeds een gele verkleuring vertoont.

Er is een grote variëteit in de ernst van de aan-doening. Wanneer een kortdurende behandeling heeft plaatsgevonden is dikwijls alleen een gele band zichtbaar, corresponderend met de periode van toediening. Bij een langdurige toediening kan de kroon soms zo zijn verkleurd, dat vervanging door een kunstkroon noodzakelijk wordt. Voor het verkleurde worteldentine dat in het bot zit is dit vanzelfsprekend niet van belang, aangezien noxen van buitenaf hierop nauwelijks of niet kunnen inwerken.

De aan het gebit toegebrachte schade hangt

samen met het tijdstip in het verkalkingsschema van gebitselementen. Dit ziet er als volgt uit:

- In de vijfde zwangerschapsmaand vindt reeds een verkalking plaats van de incisale randen van incisieven en van de knobbels van de melkelementen. Ook het dentine begint zich dan reeds te vormen.

- Op een leeftijd van zes maanden is de vorming van de glazuurkap van het melkgebit voltooid en begint al de vorming van het glazuur van de blijvende incisieven en van de eerste blijvende molaar. De wortels van de melkincisieven zijn nu bijna voltooid.

- Daarna wordt voortdurend nieuw glazuur en dentine gemaakt, totdat op ongeveer achtjarige leeftijd het glazuur van de tweede molaar is afgevormd. De kroondentine onder het glazuur is nu overal aanwezig.

- Pas op de leeftijd van 12 tot 13 jaar heeft de derde molaar (de verstandskies) zijn voltooide glazuurkap; de wortel is ontwikkeld op 20-jarige leeftijd.

De opvatting dat alleen frontelementen belangrijk zijn omdat hier sprake is van een esthetisch probleem en dat na de ontwikkeling van het glazuur van deze elementen (op 6-7 jarige leeftijd) wel tetracycline mag worden toegediend, houdt het gevaar in zich dat de molaren geen optimale kwaliteit zullen hebben.

Ook moet men zich afvragen of de derde molaar behouden moet blijven voor bepaalde behandelingen in speciale omstandigheden. Het kan vóórkomen dat de tweede molaar verloren gaat, waardoor de derde molaar dienst zou kunnen doen als brugpijler. En wanneer de eerste molaar moet worden geëxtraheerd door een vroegtijdig verval is het soms mogelijk de achterste molaren door regulatie naar voren te schuiven, waardoor een goede occlusie blijft bestaan. In dit laatste geval van verlies van de eerste molaar kan ook nog worden overwogen de derde molaar te transplanteren naar de alveole van de geëxtraheerde eerste molaar.

Op grond van het bovenstaande is het voorschrijven van tetracycline in alle vormen gecontraïndiceerd vanaf de 15 zwangerschapsweek tot en met het achtste levensjaar, terwijl het zo mogelijk moet worden vermeden tussen het 8 en 13 jaar.

<i>Stofnaam</i>	<i>Merknaam</i>
chloortetracycline	Aureomycin®
demeclocycline	Ledermycin®
doxycycline	Dagracycline®, Doxy-S®, Doxycycline (div.fabr.), Doxidem C®, Doxidem T®, Doxymycin®, Dumoxin®, Neo-Dagracycline®, Unidox Solutab®, Vibra-S®, Vibramycin®
minocycline	Minocin®
oxytetracycline	Terramycine®, Vendarcin®
rolitetracycline	Reverin®
tetracycline	Tetracycline (div.fabr.), Tetracycline FNA, Tetrarco®

### Geraadpleegde literatuur

- Kutscher AH, Zegarelli EV, Hyman GA in: Pharmacotherapeutics of oral disease. McGraw-Hill Book Company Ltd., Maidenhead 1964.
- Kay LW in: Drugs in dentistry, 299-301. 2ed.. John Wright & Sons Ltd., Bristol 1972.
- Ray WA, Federspiel CF, Schaffner W. Prescribing of tetracycline to children less than 8 years old. JAMA 1977; 237: 2069-2074.
- Anonymous. Tetracycline pediatric drops to be withdrawn from the market. FDA-Drug Bull 1987; 8: 23-24.
- Boering G, Meyer DKF, Ariëns EJ in: Het geneesmiddel in de tandheelkunde, 291-292, vol. 47. Samsom Uitgeverij BV, Alphen a/d Rijn 1984.
- Anoniem. Mogen tetracyclinen aan jonge kinderen worden toegediend? Ned Tijdschr Geneesk 1985; 129: 967-968.
- Grossman ER. Tetracycline and staining of teeth. JAMA 1986; 255: 2442-2443.

Trefwoorden: tetracycline, gebitsverkleuring kinderen, graviditeit

## CORRECTIE

IS EEN PATIENT U EEN ZORG? (Gebu 1988; 22 nr 4)

De juiste naam van de patiëntenvereniging luidt thans: Nederlandse Stomavereniging 'Harry Bacon'. Het vermelde adres Wilhelminastraat 45, 3621 VG Breukelen is *niet* tijdelijk. Het centrale telefoonnummer is 03462-62286 (dag en nacht bereikbaar). Voor inlichtingen gelieve men dit nummer te draaien.

## GENEESMIDDELENBULLETIN

---

### Adviesraad:

Prof. dr E. van der Does, (voorzitter), Rotterdam  
P.C.M. van den Berg, Amsterdam  
S. Flikweert, Nijkerk

Dr H.A. van Geuns, Rijswijk  
Prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen  
Prof. dr C.J. de Groot, Amsterdam  
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage  
Dr A.L.M. Kerremans, Helmond  
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede

Dr. H. Mattie, Leiden  
Prof. dr M.F. Michel, Rotterdam  
Prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht  
Mw dr B.C.P. Polak, Rotterdam  
Prof. dr F. Schwarz, Bilthoven  
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

**Redactiecommissie:** Prof. dr E. van der Does (voorzitter); Prof. dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Kopenhagen; Mw L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; Prof. dr J. Lubsen (adv. lid), Rotterdam; Prof. dr J.P. Nater, Groningen; Mw M. Pannevis, Rotterdam, Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Rijswijk

**Redactiestaf/-secretariaat:** Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever

ISSN: 0304-4629