

#### LITERATUUR

- 1 Man RA de. Morbiditeit en sterfte als gevolg van ecstasygebruik. Ned Tijdschr Geneesk 1994;138:1850-5.
- 2 Man RA de, Wilson JHP, Tjen HSLM. Acut leverfalen door methyleendioxymetamfetamine ('ecstasy'). Ned Tijdschr Geneesk 1993;137:727-9.
- 3 Brussel GHA van. XTC, een nieuwe soft drug? Ned Tijdschr Geneesk 1991;135:2062-3.
- 4 Henry JA, Jeffreys KJ, Dawling S. Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy'). Lancet 1992;340:384-7.
- 5 Ellinwood EH, Rockwell WJK. CNS stimulants and anorectic agents. The amphetamines. In: Dukes MNG, editor. Meyler's side effects of drugs. Amsterdam: Elsevier, 1988:12-7.
- 6 Yen DJ, Wang SJ, Ju TH, Chen CC, Liao KK, Fuh JL, et al. Stroke associated with methamphetamine inhalation. Eur Neurol 1994; 34:16-22.
- 7 Manchanda S, Connolly MJ. Cerebral infarction in association with Ecstasy abuse. Postgrad Med J 1993;69:874-5.
- 8 Gledhill JA, Moore DF, Bell D, Henry JA. Subarachnoid haemorrhage associated with MDMA abuse [letter]. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56:1036-7.
- 9 Imanse J, Vanneste J. Intraventricular hemorrhage following amphetamine abuse. Neurology 1990;40:1318-9.
- 10 Delaney P, Estes M. Intracranial hemorrhage with amphetamine abuse. Neurology 1980;30:1125-8.
- 11 Citron BP, Halpern M, McCarron M, Lundberg GD, McCormick R, Pincus JJ, et al. Necrotizing angitis associated with drug abuse. N Engl J Med 1970;283:1003-11.
- 12 Salanova V, Taubner R. Intracerebral haemorrhage and vasculitis secondary to amphetamine use. Postgrad Med J 1984;60:429-30.
- 13 Poels PJE, Gabreëls FJM. Rhabdomyolysis: a review of the literature. Clin Neurol Neurosurg 1993;95:175-92.
- 14 Scream GR, Singer M, Cairns HS, Thrasher A, Sarner M, Cohen SL. Hyperpyrexia and rhabdomyolysis after MDMA ('ecstasy') abuse [letter]. Lancet 1992;339:677-8.
- 15 Kendrick WC, Hull AR, Knochel JP. Rhabdomyolysis and shock after intravenous amphetamine administration. Ann Intern Med 1977;86:381-7.
- 16 Os I, Lyngdal PT. General convulsions and rhabdomyolysis. Case reports. Acta Neurol Scand 1989;79:246-8.
- 17 Singhal PC, Chugh KS, Gulati DR. Myoglobinuria and renal failure after status epilepticus. Neurology 1978;28:200-1.

Aanvaard op 23 oktober 1995

## Bijwerkingen van geneesmiddelen

# Reversibele tandverkleuring tijdens oraal gebruik van antibiotica

R.H.B.MEYBOOM, M.M.VERDIJN, M.G.J.STEENVOORDEN, J.A.M.DEKENS-KONTER EN E.P.VAN PUIJENBROEK

Verschiedene geneesmiddelen kunnen als bijwerking effecten op gebit en tandvlees uitoefenen,<sup>1,2</sup> met als gevolg bijvoorbeeld tandverkleuring, cariës of gingivahyperplasie. Verkleuring van het gebit kan vooral voorkomen bij geneesmiddelen die een grote affiniteit voor calcium hebben en stapelen in botweefsel. Berucht is de blijvende tandverkleuring door neerslag van tetracycline wanneer het wordt toegediend aan kinderen in de periode dat de blijvende gebitselementen worden gevormd. Er zijn aanwijzingen dat sommige tetracyclinederivaten ook op latere leeftijd tandverkleuring kunnen veroorzaken, hoewel hierover minder bekend is.<sup>3-5</sup> Fluorverbindingen, zoals gebruikt ter preventie van cariës, zijn een andere mogelijke oorzaak van persisterende tandverkleuring, vooral wanneer hoge concentraties ontstaan.<sup>2</sup> Ook van ijzerpreparaten in vloeibare vorm is bekend dat tandverkleuring kan voorkomen.<sup>6</sup> Hierbij gaat het om een neerslag van voorbijgaande aard.

De stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (LAREB) is een netwerk van regionale bijwerkingenrapportagecentra.<sup>7</sup> Een aantal meldingen aan LAREB heeft er de aandacht op gevestigd dat de orale

#### SAMENVATTING

In de periode januari 1991-juni 1995 werden bij de stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (LAREB) 25 meldingen ontvangen van gele of bruine verkleuring van het gebit in vermoedelijke samenhang met oraal gebruikte geneesmiddelen, waarvan er 21 (84%) betrekking hadden op antibiotica. Dit verschijnsel werd voornamelijk gezien bij kinderen (17/21; leeftijd: 1-10 jaar) en in verband met vloeibare toedieningsvormen. Van de 21 meldingen betroffen 14 amoxicilline. De verkleuring kon hardnekkig zijn, maar verdween na verloop van tijd. Het ging vermoedelijk om de neerslag van een pigment op (en niet in) het tandglazuur. De aard van het pigment was echter onbekend.

toediening van antibiotica, met name amoxicilline, vergezeld kan gaan van reversibele verkleuring van het gebit.

#### MELDINGEN VAN TANDVERKLEURING

In de periode januari 1991-juni 1995 werden 25 meldingen ontvangen van verkleuring van het gebit in vermoedelijke samenhang met geneesmiddelen, waarvan er 21 (84%) betrekking hadden op antibiotica. Gegevens over deze patiënten zijn opgenomen in de tabel; 14 meldingen betroffen amoxicilline of de combinatie hiervan met clavulaanzuur, 3 betroffen een macrolide-antibioticum (2 erytromycine en 1 claritromycine) en incidentele meldingen betroffen cloxacilline, doxycycline, minocycline en de combinatie van rifampicine en pyrazinamide. Ze-

Stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen, Dr. Paul Jansenweg 149, 5026 RH Tilburg.

R.H.B.Meyboom; E.P.van Puijenbroek, huisarts.

Mw.M.M.Verduijn, apotheker te America.

Mw.M.G.J.Steenvoorden, apotheker te Tilburg.

Academisch Ziekenhuis, afd. Farmacie, Groningen.

Mw.J.A.M.Dekens-Konter, apotheker.

Correspondentie-adres: R.H.B.Meyboom.

## Gegevens van 21 patiënten met tandverkleuring tijdens het gebruik van antibiotica

<i>patiënt*; geslacht; leeftijd (in jaren)</i>	<i>verdacht geneesmiddel</i>	<i>toedienings- vorm</i>	<i>duur toediening (in dagen)</i>	<i>tandverkleuring</i>	<i>interval (in dagen)†</i>	<i>verdwijnen van verkleuring</i>
A; m; 1,5	amoxicilline	suspensie	7	geel-bruin, hele element	9-10	in 1 week
B; m; 1,5	amoxicilline/ clavulaanzuur	suspensie	7	ja	1	ja
C; m; 1,5	amoxicilline	suspensie	7	geel	8	binnen 0,5 jaar
D; v; 2	amoxicilline	suspensie	7	geel; sterker bij tandvlees	4	na 2 weken verminderd
E; v; 2	amoxicilline	suspensie	7	egaal; kiezen niet	1	ja
F; v; 2	amoxicilline	suspensie	10	geel, sterker bij tandvlees	12	na 2 maanden
G; v; 2	amoxicilline	suspensie	7	bruine rand, geleidelijk uitbreidend	14	ja
H; v; 2	amoxicilline	suspensie	7	geel	2-3	in 3 weken
J; v; 4	amoxicilline	suspensie	10	bruin	2-3	in 2 weken
K; v; 5	amoxicilline	suspensie	7	geel	2	in 3 weken
L; v; 5	claritromycine	suspensie	5	vlekkig grijs	2-3	in 2 weken
M; m; 6	amoxicilline	suspensie	7	bruin, vooral voortanden	6	ja
N; v; 6	erytromycine	suspensie	7	geel	3	ja
O; v; 6	amoxicilline/ carbocisteïne	suspensie	7	bruin	2-4	ja (met goed poetsen)
P; m; 7	erytromycine	suspensie	15	geel	7-14	ja
Q; v; 8	cloxacilline	suspensie	8	geel	14	ja (met goed poetsen)
R; m; 10	amoxicilline	solutab	7	geel	3	na 1 jaar
S; m; 17	minocycline	tablet	60	bruin	56	onbekend
T; v; 33	amoxicilline/ clavulaanzuur	tablet	10	bruin	2	ja (na polijsten)
U; v; 58	doxycycline	tablet	7		11	
	rifampicine	dragee	continu	zwart bij tandvlees	21	verminderd met poetsen
V; v; 60	pyrazinamide					
	doxycycline	tablet	7	bij tandvlees	3	ja (na behandeling door tandarts)

\*Gerangschikt op leeftijd.

†Latentietijd tussen start van antibioticumbehandeling en begin van verkleuring.

ventien meldingen betroffen kinderen tot 10 jaar, van wie 8 met een leeftijd  $\leq 2$  jaar. In deze 17 gevallen ging het om een vloeibare toedieningsvorm (suspensie of solutabs (oplostabletten)) van het antibioticum. De verkleuring werd meestal beschreven als bruin, geelbruin of geel, waarbij in 4 gevallen opgemerkt werd dat de verkleuring dichtbij het tandvlees het sterkst was. Het interval tussen het begin van het gebruik van het antibioticum en het ontstaan van tandverkleuring was gewoonlijk enkele dagen tot twee weken. De verkleuring bleek in alle gevallen reversibel, maar was soms hardnekkig; in enkele gevallen was polijsten van het gebit nodig.

## BESCHOUWING

Het gegevensbestand dat wordt opgebouwd door LAREB bestaat tot nu toe voornamelijk uit meldingen van huisartsen en geeft derhalve vooral informatie over bijwerkingen die in de huisartspraktijk worden gezien. Met in totaal 25 meldingen is tandverkleuring een relatief zelden gerapporteerde bijwerking. Hierin treden de 21 meldingen over antibiotica sterk op de voorgrond en trekt amoxicilline vooral de aandacht. Tandverkleuring is echter niet als bijwerking van amoxicilline in de literatuur of de bijsluiter beschreven. Alle meldingen betreffen orale toediening van het antibioticum, meestal in vloeibare vorm. Het is opmerkelijk dat 17 van de 21 meldingen betrekking hadden op kinderen, in leeftijd va-

riërend van 1 tot 10 jaar. Amoxicilline is, met name bij kinderen, wellicht ook het meest gebruikte antibioticum. Veel kinderen gebruiken dagelijks fluoridetabletten (2 maal 0,25 mg per dag, conform het Nederlandse advies voor tandheelkundig gebruik van fluoriden).<sup>8</sup> Gezien de tijdsrelatie met het antibioticum en het voorbijgaande karakter van de verkleuring is een eventuele rol van fluoride echter minder waarschijnlijk. Amoxicilline is – in tegenstelling tot tetracycline en minocycline – een nagenoeg witte stof, die geen grote affiniteit voor botweefsel heeft en op zichzelf geen aannemelijke verklaring voor de verkleuring is. Een mogelijke verklaring zou kunnen zijn dat primaire aminen zoals amoxicilline met mono- en -disacchariden (zoals glucose en lactose) de reactie van Maillard kunnen aangaan, waarbij een bruine verkleuring optreedt.<sup>9</sup> Sommige van de betrokken farmaceutische producten bevatten suiker, bijvoorbeeld Augmentin en Klacid, andere echter niet (zoals Flemoxin en Clamoxyl).

Vaak ontstond de verkleuring reeds tijdens de eerste dagen van de behandeling, soms echter pas na enkele weken. De ervaring laat zien dat de verkleuring, in tegenstelling tot die ten gevolge van blootstelling aan tetracycline tijdens de aanleg van het gebit, reversibel is. Het is aannemelijk dat de verkleuring, die dichtbij het tandvlees het sterkst kan zijn, niet in maar op de tand zit en wellicht het gevolg is van stapeling van een pigment in

de tandplak. Aangezien in veel gevallen expliciet is vermeld dat het gebit goed onderhouden werd, is het niet waarschijnlijk dat slechte gebitshygiëne bij het ontstaan van de verkleuring een grote rol speelt. In vergelijking met capsules en tabletten kan bij gebruik van drank of oplostabletten in de mond een relatief hoge concentratie van het antibioticum ontstaan. Men zou zich kunnen voorstellen dat overgroei van een ongevoelige bacterie zou kunnen optreden, die een bepaald pigment vormt, dat neerslaat in de tandplak. De ervaring dat tandverkleuring incidenteel in verband met andere antibiotica dan amoxicilline is gerapporteerd, kan passen bij deze hypothese. Misschien ook kunnen bepaalde hulpstoffen een rol spelen. De aard van de betreffende kleurstof is echter onopgehelderd.

#### ABSTRACT

*Reversible tooth discoloration during oral use of antibiotics.* – From January 1991 until June 1995, 25 cases were reported to the Netherlands Pharmacovigilance Foundation LAREB of yellow to brown tooth discoloration following the oral use of medication; 21 cases (84%) involved antibiotics, of which 14 were amoxicillin. 17/21 patients were children, with ages ranging from 1 to 10 years. All children used liquid formulations (suspension or solutabs). Discoloration was reversible in all

cases, but had a protracted course in some. Presumably a pigment precipitated on (and not in) the teeth, but the nature of the pigment was uncertain.

#### LITERATUUR

- 1 Walton JG, Seymour RA. Dental disorders. In: Davies DM, editor. Textbook of adverse drug reactions. Oxford: Oxford University Press, 1991:205-29.
- 2 Swart EL, Loenen AC van, Waal I van der. De mond vol bijwerkingen. Pharm Weekbl 1995;130:289-95.
- 3 Chiappinelli JA, Walton RE. Tooth discoloration resulting from long-term tetracycline therapy: a case report. Quintessence Int 1992;23:539-41.
- 4 Parkins FM, Furnish G, Bernstein M. Minocycline use discolors teeth. J Am Dent Assoc 1992;123:87-9.
- 5 Damm DD, Fantasia JE. Diffuse discoloration of teeth. Gen Dent 1991;39:7, 47.
- 6 Meyboom RHB. Metals. In: Dukes MNG, editor. Meyler's side effects of drugs. Vol 8. Elsevier: Amsterdam, 1975.
- 7 Verheggen WJE, Bemt PMLA van den, Koning GHP de, Wit MJA de. Het registreren van bijwerkingen. Essentieel onderdeel van 'good prescription practice'. Med Contact 1994;49:471-3.
- 8 Aanpassing van het advies voor tandheelkundig gebruik van fluoriden. Geneesmiddelenbulletin 1990;24:31-2.
- 9 Bolhuis GK, Cox HLM, Zuidema J. Recepteerkunde. 's-Gravenhage: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 1992:133.

Aanvaard op 8 november 1995

## Geneeskunde en recht

### *Klachten en claims over verloskundige zorg; expertiserapporten door één deskundige uitgebracht in 10 jaar (1985-1995)*

P.E. TREFFERS

De obstetrie behoort tot de medische disciplines waartegen veel klachten en claims worden ingediend. In de V.S. wordt de obstetrische praktijk ernstig beïnvloed door de dreiging van juridische vervolging, maar ook in sommige Europese landen is het aantal procedures tegen obstetrici groot.<sup>1</sup>

Over de aard van de klachten en over de afhandeling daarvan zijn in Nederland slechts fragmentarische gegevens bekend. Een klein deel van de uitspraken van medische tuchtcolleges wordt gepubliceerd, onder meer in *Medisch Contact*. Van juridische zijde zijn de uitspraken van tuchtcolleges over gynaecologen in de periode 1980-1992 gepubliceerd;<sup>2</sup> tevens is onderzoek verricht naar schadeclaims.<sup>3</sup> De medische aspecten komen daarbij echter niet systematisch aan de orde.

Voor het beoordelen van klachten en claims worden door ziekenhuisdirecties, inspecteurs van de volksgezondheid, medische tuchtcolleges, rechtbanken, verzekerders en bureaus voor letselschade deskundigen inge-

schakeld. De deskundige maakt een rapport; meestal doet hij dit alleen, zonder ruggespraak met anderen. In veel gevallen hoort hij niet wat met zijn rapport is gedaan en hoe de betreffende zaak verder wordt afgehandeld. Soms ontdekt hij min of meer bij toeval dat nog een andere deskundige om rapportage is gevraagd. Deze gang van zaken is onbevredigend, vooral omdat de deskundige door het ontbreken van terugrapportage geen gelegenheid heeft om van ervaringen te leren. Over deze problemen is eerder een Tijdschriftconferentie gehouden.<sup>4</sup>

Teneinde de openheid ten aanzien van deze materie te bevorderen heb ik een onderzoek gedaan naar de expertiserapporten die door mij in de afgelopen 10 jaar zijn uitgebracht.

#### METHODEN

Al mijn expertiserapporten en de bijbehorende stukken uit de periode vanaf medio 1985 tot medio 1995 bestudeerde ik opnieuw; een aantal gegevens daaruit ordende ik systematisch. De meeste rapporten werden uitsluitend schriftelijk uitgebracht; in enkele gevallen werd tevens een mondeling verslag gegeven, bij uitzondering vroeg

Prof.dr.P.E.Treffers, emeritus hoogleraar verloskunde en gynaecologie, Henriëtte Bosmansstraat 4, 1077 XH Amsterdam.