

C. Fuchs<sup>1</sup>, N. Krämer<sup>2</sup>, N. Schulz-Weidner<sup>2</sup>

# Gingivahyperplasie durch Einsatz von Amlodipin – Zwei Fallberichte

## Amlodipine induced gingival hyperplasia – two case reports

**Hintergrund:** Amlodipin ist ein Kalziumkanalblocker vom Nifedipin-Typ, welcher zur Therapie der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen und inzwischen auch immer häufiger bei Kindern eingesetzt wird. Laut Herstellerangaben dürfen Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht mit Amlodipin behandelt werden, da für diese Patientengruppe keine Zulassung vorliegt. Aus diesem Grund sollten gerade Kinder und Jugendliche bei Medikation mit Amlodipin immer äußerst sorgfältig medizinisch und zahnmedizinisch betreut werden. Klinisch lässt sich bei etwa 3–4 % der Patienten, welche mit Amlodipin behandelt werden, eine durch die medikamentöse Therapie ausgelöste Gingivahyperplasie diagnostizieren.

**Methode:** Ausgewählte Literaturaspekte und eigene Fallvorstellungen zur Amlodipin-induzierten Gingivahyperplasie sollen vorgestellt werden.

**Fallvorstellungen:** Fall 1: 13-jähriger Junge mit einem Atrium-Septumdefekt, pulmonaler Hypertonie und einer medikamenteninduzierten Gingivahyperplasie aufgrund einer Dauermedikation mit Amlodipin. Fall 2: 4-jährige Patientin mit Williams-Beuren-Syndrom, einer beidseitigen Stenose der Arteria pulmonalis und einer hypertrophen Kardiomyopathie des linken Ventrikels, sekundärer arterieller Hypertonie und ebenfalls einer Gingivahyperplasie aufgrund einer Dauermedikation mit Amlodipin. Da die Medikation bei beiden Patienten dauerhaft fortgesetzt werden muss, ist mit einer spontanen Remission der Gingivahyperplasie nicht zu rechnen. Aus diesem Grund wurde eine intensivprophylaktische Betreuung der Patienten etabliert.

**Schlussfolgerung:** Durch die intensive zahnärztliche Betreuung konnte ein bis dato stabiler, nicht progredienter und für die Patienten zufriedenstellender Zustand der Gingiva erreicht werden. Sollte es dennoch zu einer Verschlechterung der Situation kommen, kann eine chirurgische Intervention (Gingivektomie) erforderlich werden.

*Schlüsselwörter:* Gingivahyperplasie; Medikamenteninduzierte Gingivahyperplasie; Amlodipin; Dihydropyridine; Hypertonie

**Background:** Amlodipine is a Calcium-channel blocker of the nifedipine type, for the treatment of essential hypertension in adults. Today it is also frequently used in children. According to the manufacturer, children and adolescents under 18 years should not be treated with amlodipine, because there is no clinical authorization for this patient group. The chance for patients treated with amlodipine to develop a gingival hyperplasia is about 3–4 %. The gingival hyperplasia is a disease that generally needs a special attention of the physician and the dentist.

**Method:** Selected literature and case reports of amlodipine-induced gingival hyperplasia are introduced.

**Case reports:** Case 1: 13-year-old boy with an atrium septal defect, pulmonary hypertension and drug-induced gingival hyperplasia due to chronic medication with amlodipine.

Case 2: 4-year-old patient with Williams-Beuren-syndrome, a bilateral stenosis of the pulmonary artery and a hypertrophic Cardiomyopathy of the left ventricle, secondary arterial hypertension and also a gingival hyperplasia due to chronic medication with Amlodipine. Because of the life long amlodipine medication a spontaneous remission of gingival hyperplasia can not be expected. For this reason, an intensive prophylactic care program for both patients was established.

**Conclusion:** To date the gingiva conditions are stable, not progressive and a satisfactory condition of the gingiva could be achieved in both patients. If it later comes to a deterioration of the situation, a surgical intervention (gingivectomy) maybe required.

*Keywords:* Gingiva hyperplasia; calcium channel blocker-induced gingival hyperplasia; amlodipin; dihydropyridine; hypertension

<sup>1</sup>Zahnarztpraxis, Komturweg 12, 78465 Konstanz

<sup>2</sup>Poliklinik für Kinderzahnheilkunde; Universität Gießen und Marburg, Schlängenzahl 14, 35392 Gießen

DOI 10.3238/OPKZH.2011.XXXX

## Einleitung

Das Erscheinungsbild von Gingivahyperplasien reicht von milden Vergrößerungen einzelner Papillen bis hin zu segmentierten oder vollständigen Gingivawucherungen in einem oder beiden Kiefern. Ursächlich hierfür können vielfältige ätiologische Faktoren alleine oder in Kombination sein. In der Mehrheit aller Fälle ist die Ätiologie nur unzureichend bekannt bzw. untersucht, sie reflektiert aber eine abnormale Reaktion auf chronische Entzündungen in Verbindung mit lokalen Faktoren wie Plaque, Zahnstein, Bakterien und eine Vielzahl zum Teil noch unbekannter Faktoren [26].

Kardiologische Erkrankungen, herzchirurgische Eingriffe oder Herztransplantationen sind ein Bereich der Medizin, von dem nicht nur erwachsene Patienten betroffen sind. Nicht wenige Kinder und Jugendliche befinden sich in kardiologischer Betreuung bzw. Behandlung, so dass auf diese Patientengruppe ein besonderes Augenmerk zu richten ist. Häufig werden die Patienten präoperativ vor herzchirurgischen Eingriffen dem Zahnarzt zur Kontrolle des Zahnstatus und falls nötig zur Gebissanpassung vorgestellt. Aber auch postoperativ ist eine regelmäßige zahnärztliche Kontrolle anzuraten. Aufgrund der postoperativ resultierenden Therapien kommt es immer wieder zu Veränderungen bzw. Erkrankungen in der Mundhöhle, die eine postoperative Betreuung durch den Zahnarzt erfordern. Da diese Therapien häufig lebenslang erforderlich sind, ist eine permanente und regelmäßige Kontrolle der Patienten durch den Zahnarzt anzuraten. Insbesondere die zahnärztlich relevanten Nebenwirkungen verschiedener in der kardiologischen Therapie verwendeter Medikamente sollten dem behandelnden Zahnarzt bekannt sein. Gerade die häufig verwendeten Antihypertensiva führen in einigen Fällen zu Gingivahyperplasien, welche ein Eingreifen des Zahnarztes erforderlich machen [11].

## Medikamenteninduzierte Gingivahyperplasien

Medikamenteninduzierte Gingivahyperplasien (MGH) stellen nicht nur für den Zahnarzt sondern auch für den Humanmediziner eine ernstzunehmende Er-

krankung dar. Nicht nur das unästhetische Erscheinungsbild, die bei extremen Formen auftretenden Probleme wie Sprachbeeinträchtigungen, Störung der Mastikation, Zahnverschiebungen bis hin zum Zahnverlust und die Bildung von Schleimhautfalten in denen sich oralpathogene Bakterien sammeln können, erfordern die besondere Aufmerksamkeit der behandelnden Ärzte. Seit einiger Zeit wird diskutiert, dass subklinische Entzündungen der Gingiva bzw. Entzündungen des gesamten dentoalveolären Schleimhautsystems das Risiko vaskulärer, kardiovaskulärer und cerebrovaskulärer Erkrankungen erhöhen können [34]. Auch in Hinblick auf das Risiko, gerade bei Dauertherapie mit Kalziumkanalblockern und dem Bestehen einer MGH oder später eine solche Erkrankung zu entwickeln, sollte der MGH besondere Aufmerksamkeit zu Teil werden.

Drei Gruppen von Medikamenten sind vor allem bekannt als Auslöser von MGH:

- Antikonvulsiva, Antiepileptika (Hydantoin),
- Antihypertensiva (aus der Gruppe der Kalziumantagonisten/Kalziumkanalblocker z. B. Nifedipin, Amlodipin) und
- Cyclosporine, welche als Immunsuppressiva eingesetzt werden [9].

Kalziumantagonisten sind das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der Hypertonie. Bevorzugt werden diese aufgrund einer geringen Inzidenz akuter Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Verringerung des Risikos kardiovaskulärer Probleme [18]. Alle Arten von Kalzium-Kanal-Blockern sind mehr oder weniger bekannt dafür, eine MGH auszulösen. Die Angaben dazu variieren dabei von 19 bis 38 % [31]. Aufgrund der sich ergebenden Probleme und hoher Rezidivrate ist eine Behandlung der Gingivahyperplasie obligat. Die Versorgungsmöglichkeiten reichen dabei von der konservativen nicht chirurgischen Therapie bis hin zur chirurgischen Exzision der Wucherungen. Die nicht chirurgische Therapie umfasst alle Formen der Mundhygiene und Plaquevermeidung. Aus zahnärztlicher Sicht sind folgende Maßnahmen indiziert: Professionelle Zahnreinigungen, Scaling, Verordnung CHX-haltiger Mundspülungen, zinnfluoridhaltige Mundspüllösungen, Ernährungsberatung, sowie Mundhygieneinstruktion

und -motivation. Die häusliche Mundhygiene durch den Patienten sollte alle Maßnahmen der individuellen Mundhygiene umfassen:

- mindestens 2x täglich für mindestens zwei Minuten Verwendung einer elektrischen Zahnbürste oder Handzahnbürste und fluoridhaltiger Zahncreme,
- Verwendung von Zahnseide und/oder Interdentalbürsten,
- Einsatz von fluoridhaltigen Mundspülungen und
- 1x pro Woche Verwendung eines fluoridhaltigen Gels (z. B. Elmex Gelee, Gaba GmbH, Lörrach).

Eine suffiziente Mundhygiene muss bereits vor Therapiebeginn etabliert sein, da sich so das MGH-Risiko signifikant verringern lässt [25, 15]. Bei kurz- oder mittelfristigen Therapien mit MGH auslösenden Medikamenten lässt sich durch eine suffiziente Mundhygiene das Risiko der Entstehung einer Gingivahyperplasie verringern bzw. deren Progredienz verlangsamen. *Somacarrera* et al. zeigten, dass vor Transplantationen und dementsprechender medikamentöser Therapie, durch eine suffiziente Mundhygiene dem Entstehen einer MGH vorgebeugt werden kann [30]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Plaque und dem Auftreten von MGH besteht [29].

In schweren Fällen oder bei Dauermedikation stellt die chirurgische Exzision (Gingivektomie) die Therapie der Wahl dar. Nach Absetzen von Amlodipin kommt es im Gegensatz zu Hydantoin und Cyclosporinen in der Regel zu einer vollständigen Rückbildung der MGH [15].

Zur prätherapeutischen Vermeidung einer MGH wäre als Alternativmedikation zu Amlodipin bzw. den Kalziumkanalblockern der Einsatz von ACE-Hemmern (Enalapril) oder AT<sub>1</sub>-Antagonisten (sog. Sartane, z. B. Diovan) möglich, sofern es die Indikation zulässt.

## Pathogenese

Der Pathomechanismus, der zur Entstehung der MGH führt, ist bis dato noch nicht abschließend geklärt. In Studien wird ein multifaktorieller Pathomechanismus (plaque-induzierte Entzündung, Aktivierung von Wachstumsfaktoren, verschiedene Fibroblastenpopulationen,

Pharmakokinetik und genetische Prädisposition) als Ursache angesehen [15, 9]. Es ist generell akzeptiert, dass Gingivahyperplasien aufgrund einer erhöhten Proliferation und Synthese von Fibroblasten zu einer ungewöhnlich hohen Akkumulation von Matrixgewebe (connective tissue components) insbesondere Kollagen führen. In vitro Studien zeigten, dass Fibroblasten aus Nifedipin induzierte MGH-Gewebe signifikant mehr Kollagen produzieren bei gleichzeitig verringerter Kollagenaseaktivität, als Fibroblasten aus gesunder Gingiva ohne Nifedipingabe [33, 16]. Unter physiologischen Bedingungen zeigt das Bindegewebe der Gingiva eine sehr hohe Turn-Over-Rate. Es besteht ein physiologisches Gleichgewicht zwischen Neubildung und Degradation des Gewebes, wobei die Degradation des Kollagens durch die phagozytäre Aktivität der Fibroblasten erfolgt. Im Rahmen einer MGH kommt es zu einer Störung dieses Gleichgewichts. In Studien konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Degradation des Kollagens, durch Inhibition der phagozytären Aktivität der Fibroblasten gestört ist [2, 23]. Auch scheint die individuelle Bakterienflora, insbesondere *Prevotella intermedia*, in einem kausalen Zusammenhang zu stehen [32]

Den Parametern Alter, Geschlecht und Dosis wird ebenfalls eine Rolle bei der Entwicklung einer MGH zu geschrieben. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass männliche und jüngere Individuen häufiger von der Symptomatik betroffen sind [10, 19]

## Histologie

Die histologischen Veränderungen der MGH und anderer Formen der Gingivahyperplasie sind wissenschaftlich vielfach beschrieben. Generell kommt es weder zu einer Hypertrophie noch zu einer Hyperplasie der Zellen, sondern zu einer Zunahme des Bindegewebes mit Infiltration verschiedenster Entzündungszellen [15, 4]. Histologisch zeigen sich eine starke Vaskularisierung, akanthotische und verdickte Reteleisten mit dyskeratotischen Perlen, entzündlichen Infiltraten und eine vermehrte Proliferation verschiedener Fibroblasten. Es stellt sich das Bild eines Ungleichgewichts von Regeneration und Degeneration dar [24].

In verschiedenen Studien wurde von den Autoren angenommen, dass es sich, unabhängig vom auslösenden Medikament, bei allen MGH um die histologisch und klinisch gleiche Erscheinung handelt [7]. Neuere Studien bestätigen, dass diese Veränderungen der MGH bei allen eingesetzten Medikamenten vergleichbar sind. Es konnte aber gezeigt werden, dass die Zusammensetzung der extrazellulären Matrixkomponenten (Vaskularisierung des Gewebes, Zusammensetzung der extrazellulären Matrix – Zu- oder Abnahme der Menge wichtiger Matrixmoleküle z. B. Typ III- und Typ IV-Kollagen, Fibronectin) in Abhängigkeit vom verwendeten Präparat (Kalziumkanalblocker, Cyclosporine oder Antiepileptika) signifikant unterschiedlich ist [4].

So kommt es während der Medikation mit Cyclosporinen zu einer Zunahme von Typ IV-Kollagen. Die Medikation mit Kalziumkanalblockern wiederum führt zu einer verstärkten Expression von Fibronectin und einer signifikanten Reduktion der elastischen Fasern. Die Vaskularisierung des Gewebes verändert sich ebenfalls. So kommt es während der Medikation mit Kalziumkanalblockern und Hydantoin zu einer Zunahme der Vaskularisierung, während Cyclosporine nicht zu einer Zunahme führen [4].

## Klinisches Erscheinungsbild/ Differentialdiagnosen

Häufig ist im Falle einer durch Kalziumantagonisten induzierten Gingivahyperplasie die labiale Gingiva im Bereich der oberen und unteren Inzisivi betroffen (Abb. 2). Seltener kommt es zu einer massiven Verdickung der Gingiva im Bereich der Molaren. Nach Absetzen der Kalziumantagonisten kommt es in der Regel zu einer Rückbildung der Gingivahyperplasie [5, 15].

Differenzialdiagnostisch ist die MGH von andern Formen der medikamenteninduzierten Gingivahyperplasien abzugrenzen, insbesondere nach Gabe von Cyclosporin A oder Hydantoin, was jedoch anamnestisch leicht abzuklären ist. Ebenfalls muss an plaque-induzierte Gingivahyperplasien, idiopathische Gingivafibromatose, akute myeloische Leukämie, Vitamin C-Mangel, das paraneoplastische Syndrom (z. B. bei Lymphomen), hor-

monelle Veränderungen wie Schwangerschaft, Pubertät, Einnahme oraler Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie gedacht werden. Aber auch seltene Erkrankungen wie Wegeners Granulomatose oder das Zimmermann-Laband-Syndrom können als eine Manifestation der Erkrankung eine Gingivahyperplasie aufweisen.

Eine häufige und gut dokumentierte Nebenwirkung der Langzeittherapie von Epilepsiepatienten mit Hydantoin ist die Ausbildung einer Gingivahyperplasie, welche in der Regel von den Papillen ausgeht. Etwa 50 % aller Patienten entwickeln im Laufe einer Langzeittherapie mit Hydantoin eine Gingivahyperplasie [13]. In vitro konnte gezeigt werden, dass Hydantoin, ebenfalls die Aktivität der Kollagenase inhibiert und die Zellproliferation anregt, was zu einer Vermehrung des Bindegewebes und somit zu einer Gingivahyperplasie führt [17]. Durch die Hemmung der Kollagenase wird nicht nur der Kollagenabbau verhindert, es kommt gleichzeitig auch zu einer Stabilisierung der Kollagenfibrillen [3]. Eine Rückbildung nach Absetzen dieser Medikation führt im Gegensatz zu den Kalziumantagonisten nicht zu einer spontanen Rückbildung. In diesem Fall muss chirurgisch interveniert werden.

Die „Schwangerschafts-Gingivahyperplasie“ ist eine Form der Plaque-induzierten Gingivahyperplasie, die durch die hormonellen Veränderungen im Körper ausgelöst oder getriggert werden kann. In klinischen Studien zeigte sich, dass die parodontalen Verhältnisse durch Östrogene mit beeinflusst werden. So sind parodontale Blutungsindizes im Zeitraum zwischen Ovulation und Menstruation signifikant erhöht. Während der Schwangerschaft ist der Östrogen- und Progesteronspiegel im Blut dauerhaft angehoben. Diese Hormone sind während der Schwangerschaft ebenfalls im Sulkusfluid vermehrt nachweisbar. Sie bewirken eine verstärkte Gefäßpermeabilität (Progesteron), eine Auflockerung des Bindegewebes (Östrogen) und regen die Synthese von Prostaglandinen an, so dass das gingivale Gewebe empfindlicher auf eine bakterielle Invasion reagiert [14]. Klinisch imponiert die „Schwangerschafts-GH“ durch eine von den Papillen ausgehende Gewebsvermehrung. Anamnestisch lässt sich in diesem Fall diese Form der

GH leicht eruieren, da mit der Kumulation des hormonellen Stimulus während der Schwangerschaft besonders in den letzten Monaten der Schwangerschaft die Schwere der GH klinisch relevant zunimmt [6]. Bei stark progesteronhaltigen Kontrazeptiva kann analog den Mechanismen der Schwangerschaftsgingivahyperplasie eine so genannte „Pillengingivitis bzw. -hyperplasie“ entstehen.

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine maligne Erkrankung des blutbildenden Systems, welche mit einer Gingivahyperplasie einhergehen kann. Aufgrund ihrer hohen Morbidität ist eine frühe Diagnose und eine probate Therapie essentiell. Eine sich schnell entwickelnde Gingivahyperplasie mit einer hohen spontanen Blutungsneigung der Gingiva (vor allem bei guter Mundhygiene und geringem Vorhandensein von Plaque) ist gewöhnlich die Erstmanifestation dieser Erkrankung (66 % aller AML-Patienten) [8]. In einem solchen Fall sollte immer an eine systemische Erkrankung wie die AML gedacht werden und die Überweisung zum Spezialisten, in die Pädiatrie ggf. in die Onkologie oder Hämatologie, erfolgen. Nach Remission der Erkrankung bzw. Abschluss der Therapie kommt es in der Regel zur Rückbildung der Gingivahyperplasie.

Eine langsame bindegewebige Vermehrung der Gingiva des Unter- und Oberkiefers ist ein Anzeichen einer möglichen idiopathischen Gingivafibromatose. Charakteristischerweise zeigt sich eine massive Vergrößerung der Gingiva, die die ganze Oberfläche der Zähne bedeckt und zu einer Verschiebung der Zähne führen kann. Die Ursache dieser Erkrankung ist noch unbekannt, es scheint aber eine genetische Prädisposition zu geben. Die idiopathische Gingivafibromatose kann isoliert oder im Zusammenhang mit syndromalen Erkrankungen auftreten [28].

## Pharmakologie

Es werden drei Gruppen von Kalziumantagonisten unterschieden:

- Dihydropyridine (Nifedipin, Amlodipin, Nisoldipin, Isradipin, u. a.),
- Phenylalkylamine (Verapamil) und
- Benzothiazepinderivate (Diltiazem) [21].

Die Unterscheidung erfolgt dabei aufgrund ihrer chemischen Struktur,

Pharmakodynamik und ihres Wirkmechanismus.

Dihydropyridine wirken direkt auf die glatte Muskulatur der Arteriolen. Dies führt zu einer Vasodilatation der Arteriolen und somit wird der Blutdruck durch eine Verringerung des peripheren Gefäßwiderstandes gesenkt, wobei sie aber nur unwesentlich die Erregungsleitung des Herzens beeinflussen. Phenylalkylamine wirken dagegen nur gering auf die Blutgefäße, haben dafür aber eine stärkere Wirkung auf das Erregungsleitungssystem des Herzens. Am Herz wirken sie negativ chronotrop (Verlangsamung) und negativ inotrop (Verringerung der Kontraktilität). Sie werden daher insbesondere zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern) eingesetzt. Eine Zwischenstellung nehmen die Benzothiazepine ein, deren Wirkung auf einer Kombination beider Mechanismen beruht. Sie wirken sowohl vasodilatatorisch als auch hemmend auf die Erregungsleitung am Herzen [20].

Das Ausmaß der Blutdrucksenkung ist bei allen Kalziumkanalblockern umso höher je größer der Ausgangsblutdruck ist.

Ferner können die Kalziumkanalblocker pharmakologisch in zwei Klassen eingeteilt werden, die Dihydropyridine (DHP) und die Nicht-Dihydropyridine (Non-DHP). Beiden gemeinsam ist ein gleicher pharmakologischer Wirkmechanismus: Die selektive Inhibition des L-Typ-Kalziumkanals in den glatten Muskelzellen und im Myokard. Unterschiede bestehen aber in den unterschiedlichen Bindungsstellen der DHP's und Non-DHP an den Kalziumkanalkanälen und einer größeren vaskulären Selektivität der DHP's [22].

Amlodipin (C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, 3-Ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorphenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridindicarboxylat) findet Verwendung als Basistherapeutikum bei essenzieller arterieller Hypertonie. Weiterhin wird es bei chronisch stabiler und vasospastischer Angina pectoris zur Anfallprophylaxe eingesetzt.

Durch Bindung an die  $\alpha_1$ -Untereinheit blockiert Amlodipin, wie alle Antihypertensiva vom DHP-Typ, den L-Typ-Kalziumkanal der glatten Muskelzellen. Aufgrund des so verringerten Kalziumeinstromes in die Zelle wird der Muskeltonus und somit die Kontraktilität der

glatten Muskelzellen verringert. Es kommt zu einer Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes aufgrund der daraus resultierenden Vasodilatation [12].

Im Gegensatz zu den Kalziumkanalantagonisten des Verapamil-Typs (Non-DHP) haben die DHP's eine vaskuläre Selektivität, so dass eine Herzwirkung erst bei hohen, für die Vasodilatation nicht benötigten Dosen eintritt. In der üblichen Dosierung wirkt Amlodipin vor allem auf die Koronargefäße und die peripheren Widerstandsgefäße dilatierend, d. h. sie dilatieren Koronar- und periphere Gefäße bei vergleichsweise geringen Effekten auf myokardiale Kontraktilität, Automatizität und Überleitung. Zusätzlich kommt es initial zu einer Natriurese, ausgelöst durch eine renale Vasodilatation [12].

## Indikationen/Kontraindikationen

Der wesentliche Unterschied zu anderen Dihydropyridinen ist die lange Halbwertszeit von Amlodipin von  $t_{1/2} = 40$  Std., welche Herz-Kreislauf-Komplikationen, ausgelöst durch Blutdruckschwankungen, vorbeugt.

Laut Herstellerangaben dürfen Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht mit Amlodipin behandelt werden, da für diese Patientengruppe keine Erfahrungen vorliegen (Tab. 1). Während der Schwangerschaft darf Amlodipin nur nach strenger Nutzen-Risikoabwägung durch den behandelnden Arzt angewendet werden, da bisher ebenfalls keine Erfahrung mit Schwangeren vorliegen. Während einer Behandlung mit Amlodipin sollte nicht gestillt werden, da nicht bekannt ist, ob der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht. Insofern ist eine strenge Indikationsstellung und die Beachtung der Kontraindikation Voraussetzung für den Einsatz von Amlodipin (Tab. 1).

## Fallberichte

### Fall 1

Im August 2008 wurde uns Maximilian im Alter von 13 Jahren erstmals vorgestellt. Der Mutter waren „Verdickungen“ vor allem im Bereich der Oberkieferfront aufgefallen. In der Folge wurde uns der Patient hausintern von den be-

Indikationen	Anwendungsbeschränkungen	Kontraindikationen
Essentielle Hypertonie	bei gleichzeitiger Behandlung mit Beta-Rezeptorblockern bei herzinsuffizienzgefährdeten Patienten	Schwangerschaft und Stillzeit
Chronisch stabile und vasospastische Angina pectoris	bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz	Überempfindlichkeit gegenüber Amlodipin, Dihydropyridin-Derivaten
		Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt (während der ersten 28 Tage)
		hochgradige Aortenstenose
		instabile Angina pectoris
		bei schwerer Leberfunktionsstörung
		Herz-Kreislauf-Schock
		Kinder unter 18 Jahren
		Schwangerschaft/Stillen

**Tabelle 1** Indikationen, Anwendungsbeschränkungen und Kontraindikationen von Amlodipin [27].  
**Table 1** Indications, contraindications and limitations of amlodipine [27].

handelnden Kinderkardiologen mit der Fragestellung der Ursache für die Gingivahyperplasie überwiesen. Wohnortnah finden im Sinne der Individualprophylaxe regelmäßige hauszahnärztliche Kontrollen statt. Anamnestisch ließen sich ein teilweise verschlossener Atrium-Septum-Verschluss und eine pulmonale Hypertonie eruieren. Darüber hinaus lagen keine weiteren Erkrankungen vor. Die tägliche Mundhygiene erfolgte 2–3x täglich durch den Patienten selbst mit fluoridhaltiger Juniorzahncreme (1450 ppm F). Es konnten keine Halitosis oder Blutungen der Gingiva festgestellt werden. Aufgrund seiner kardiologischen Grunderkrankung nimmt der Patient seit vier Jahren ASS (100 mg) und Amlodipin ein. Es lag eine Endokarditisprophylaxepflicht u. a. vor zahnärztlichen Eingriffen vor.

### Befund

#### Erstkonsultation:

Extraoral waren keine Auffälligkeiten zu finden. Die intraorale Inspektion zeigte Verdickungen im gesamten Bereich der Gingiva, die vor allem im Oberkiefer-Frontzahnbereich ausgeprägt waren

(Abb. 2, Abb. 3). Der Zahn 11 ist dabei weniger betroffen als der Zahn 21, Grad 1 (Gingiva-Hyperplasie-Index nach *Wetzel* [GHI], Abb. 1, Tab. 2). Im Unterkiefer ist die Gingivahyperplasie rechts stärker ausgeprägt als links (Abb. 4). Im Seitenzahnbereich ist die Gingiva verdickt. Eine Bedeckung der Vestibulärflächen der Zähne liegt nicht vor, was somit dem Gingiva-Hyperplasie-Index Grad 0 entspricht (Tab. 2, Abb. 4), trotz Vorliegens einer MGH. Eine Stippelung der Gingiva ist nicht mehr erkennbar. Alle bleibenden Zähne sind kariesfrei.

#### Zweitkonsultation:

Die MGH zeigt sich in allen Bereichen stabil bzw. leicht rückläufig. Die Gingiva selbst stellt sich normal, nicht verfärbt oder entzündlich und blutungsfrei dar (analog des GI-Index nach LÖE/SILNESS Grad 0). Die Stippelung der Gingiva ist wieder deutlich erkennbar.

### Diagnose

Das klinische Erscheinungsbild entsprach dem einer generalisierten medikamenteninduzierten Gingivahyperplasie (hier durch den Kalziumkanalblocker Amlodipin).



**Abbildung 1** Gingiva-Hyperplasie-Index nach *Wetzel*; schematische Darstellung des GH-Index nach *Wetzel*, Gradeinteilung 0–4.

**Figure 1** Gingival hyperplasia index by *Wetzel*; schematic representation of the GH index by *Wetzel*, grades 0–4.



**Abbildung 2** Übersichtsaufnahme; MIG im bleibenden Gebiss deutlich sichtbar, Zahn 32 zeigt Grad 2, die Zähne 21, 31, 41 und 42 Grad 1 (GH-Index nach *Wetzel*). Keine Stippelung der Gingiva mehr erkennbar.

**Figure 2** Overview; drug induced gingival hyperplasia in the permanent dentition clearly visible tooth 32 grade 2, the teeth 21, 31, 41 and 42 grade 1 (GH Index by *Wetzel*). The stippling of the gingiva is not visible anymore.



**Abbildung 3** Oberkieferaufnahme; die Seitenzähne sind komplett durchgebrochen, im Oberkiefer MIG der Grade 0–2 (GH-Index nach *Wetzel*).

**Figure 3** Upper jaw view; the molars are fully erupted, in the upper jaw drug induced gingival hyperplasia grade 0–2 (GH Index by *Wetzel*).

### Differentialdiagnosen

Aufgrund der Anamnese konnten genetisch bedingte Gingivahyperplasien

Gradeinteilung	Ausmaß der Hyperplasie
0	keine Hyperplasie
1	das hyperplastische Gewebe geht an seinem höchsten Punkt nicht über $\frac{1}{4}$ der Kronenhöhe hinaus
2	das hyperplastische Gewebe geht an seinem höchsten Punkt nicht über $\frac{1}{2}$ der Kronenhöhe hinaus
3	das hyperplastische Gewebe geht an seinem höchsten Punkt nicht über $\frac{3}{4}$ der Kronenhöhe hinaus
4	das hyperplastische Gewebe erreicht die volle Kronenhöhe eines bis zur Okklusionsebene reichenden Zahnes. Dabei ist nicht entscheidend, ob der bedeckte Zahn bereits im Rahmen des Zahndurchbruchs eruptiert war oder noch nie durch eine reaktive Gingivakapuze überzogen ist und an seinem Durchbruch gehindert wurde

**Tabelle 2** Gingiva-Hyperplasie-Index nach Wetzel: Einteilung der Schwere Grade 1–4 entsprechend dem Hyperplasie-Ausmaß.

**Table 2** Gingival hyperplasia index Wetzel: Classification of severity in grades 1–4 according to the hyperplasia extent.

und auch andere Ursachen (z. B. Vitamin C-Mangel) ausgeschlossen werden.

### Therapie

Zunächst erfolgte eine ausführliche Beratung des Patienten und der Mutter zur Optimierung der Mundhygienemaßnahmen. Neben der Verwendung einer Mundspüllösung mit Aminfluorid/Zinnfluorid (ohne Alkohol/Meridol; GABA Deutschland) wurde die Anwendung von Miniatur- und Sulkuszahnbürsten empfohlen (Abb. 7). Nach Einnahme der Endokarditisprophylaxe (Antibiose) schloss sich daraufhin eine professionelle Zahnreinigung an. Abschließend wurden die Zähne fluoridiert (Elmex Fluid, 10000 ppm, GABA Deutschland). Die weitere Therapieplanung sieht eine Fissurenversiegelung der 6-Jahrmolaren und 12-Jahrmolaren vor. Der Patient soll in einer 2- bis 3-monatigen Prophylaxe engmaschig kontrolliert werden.

### Epikrise

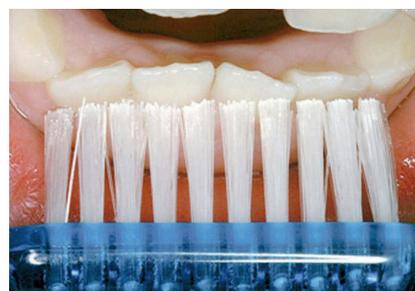
Der Index nach *Wetzel* zeigte bei dem Patienten die Schweregrade 0–2 (GHI). Der Patient äußerte keine Beschwerden und auch der eigene „Leidensdruck“ des Jungen war nach Angaben des Patienten und seiner Mutter nicht als hoch anzusehen. Nach Umstellung der Putzgewohnheiten durch regelmäßige Anwendung

einer Spüllösung und Verwendung von Einbüschelborstenbürsten zeigten sich stabile Gingivaverhältnisse, die bereits bei anderen betroffenen Patienten mit MGH unter Einhaltung dieser Prophylaxemaßnahmen beobachtet wurden. Da der Patient aufgrund seiner kardiologischen Grunderkrankung eine lebenslange Medikation mit Amlodipin erhalten wird, stellt sich die Aufgabe diesen Zustand zu konservieren. Erfahrungsgemäß hängt das Ausmaß der Hyperplasie vom Umfang und der Effizienz der Gebisspflege ab. Deswegen stellt eine suffiziente Mundhygiene das wichtigste Mittel zur Prophylaxe einer MGH und zum Erhalt stabiler gingivaler Verhältnisse dar. Der Mundhygiene sollte deshalb, eine dementsprechende Aufmerksamkeit in der Patientenbetreuung und -beratung zu Teil werden.

Zurzeit wird von einer chirurgischen Intervention abgesehen. Die Mutter und der Patient wurden über die Möglichkeit einer chirurgischen Exzision und anschließender Modellation (Gingivektomie) aufgeklärt. Aufgrund des geringen „Leidensdrucks“ des Patienten, der insgesamt stabilen Situation der Gingivaverhältnisse und einer momentan ausreichenden ästhetischen Situation wird die Gingivektomie auf unbestimmte Zeit zurückgestellt. Sollte der „Leidensdruck“ des Patienten zunehmen (Hänseln in der Schule o. ä.), kann chirurgisch interveniert werden. Prognostisch



**Abbildung 4** Unterkieferaufnahme; MIG im Unterkiefer weniger stark ausgeprägt als im Oberkiefer, gute Mundhygieneverhältnisse.  
**Figure 4** Lower jaw view; the drug induced gingival hyperplasia in the mandible is less pronounced than in the upper jaw, good oral hygiene conditions.



**Abbildung 5** Mundhygieneoptimierung durch Einreihenbürsten; Handhabung im Unterkieferfrontzahnbereich.  
**Figure 5** Optimization of oral hygiene by one row brushes; handling on the lower anterior teeth.



**Abbildung 6** Verwendung von Einbüschelborsten in der Unterkieferfront als Möglichkeit zur Optimierung der Mundhygiene bei MIG.  
**Figure 6** Use of one tuft brushes on the lower anterior teeth, as a way to improve the oral hygiene in drug induced gingival hyperplasia.

muss erwähnt werden, dass es aufgrund der lebenslangen Einnahme des Medikaments höchstwahrscheinlich zu einem Rezidiv kommen wird.



**Abbildung 7** Schlussbissaufnahme: generalisierte MIG; vor allem im Frontzahnbereich erscheint die Gingiva verdickt; Zahn 81 und 71 MIG Grad 1 (GH-Index nach Wetzel).

**Figure 7** Terminal occlusion photograph: generalized drug induced gingival hyperplasia, especially in the anterior region appears the gingiva thickened, tooth 81 and 71 grade 1 (GH Index by Wetzel).



**Abbildung 8** Unterkieferaufnahme: Zahn 75 ist kariös zerstört und nicht erhaltungswürdig; kariöse Erkrankung der Zähne 85, 74 und 84. MIG in der Unterkieferfront.

**Figure 8** Lower Jaw: tooth 75 is destroyed and needs to be extracted; caries on the teeth 85, 74 and 84. Drug induced gingival hyperplasia in the lower anterior region.

Abbildungen: Fuchs, Schultz-Weidner

## Fall 2:

Im August 2008 wurde uns die 4-jährige Patientin erstmals vorgestellt, da der Mutter „Löcher“ in den Zähnen aufgefallen waren. Sie berichtete weiterhin von gelegentlichen Zahnschmerzen.

Anamnestisch ließen sich eine beidseitige Stenose der Arteria pulmonalis, eine konzentrische, nicht obstruktive, hypertrophe Kardiomyopathie des linken Ventrikels bei sekundärer arterieller Hypertonie, eine geringgradige supraalveoläre Aortenstenose und eine hochgradige Stenose der Arteria renalis links nachweisen. Darüber hinaus leidet die Patientin am Williams-Beuren-Syndrom, welches sich in diesem Fall in einer Entwicklungsverzögerung und einer mentalen Retardierung manifestiert. Zur Therapie der Stenose der Arteria renalis sinistra wurde 2005 und 2006 eine Ballon-Angioplastie durchgeführt. Die antihypertensive Medikation bestand aus der 3x täglichen Einnahme von 3,25 mg Amlodipin und Atenolol (Betablocker). Die Patientin war endokarditisprophylaxepflichtig.

## Befund

### Erstkonsultation:

Extraoral waren keine Auffälligkeiten feststellbar. Intraoral imponierten Verdickungen im gesamten Bereich der Gingiva, die vor allem im Oberkieferfrontzahn-

bereich (Abb. 6) ausgeprägt sind. Entsprechend dem Gingiva-Hyperplasielindex nach *Wetzel* zeigen nur die Zähne 81 und 71 eine Gingivahyperplasie Grad 1 (Abb. 6).

An den Zähnen 55, 54, 53, 65 und 84 konnten kariöse Veränderungen diagnostiziert werden. Die Zähne 85 und 75 waren bereits tief kariös zerstört (Abb. 6). An Zahn 75 wurde röntgenologisch weiterhin eine Parodontitis periapikalis chronica diagnostiziert. Ansonsten zeigten sich röntgenologisch keine weiteren Auffälligkeiten. Die tägliche Mundhygiene erfolgte 2x täglich durch die Mutter der Patientin mit fluoridhaltiger Kinderzahncreme (500 ppm F). Es lagen keine Halitosis oder Blutungen der Gingiva vor.

### Diagnose

Es lag eine Early Childhood Caries Typ II (dmft = 11) vor. Das klinische Erscheinungsbild der Gingiva entspricht dem einer generalisierten medikamenteninduzierten Gingivahyperplasie (hier durch den Kalziumkanalblocker Amlodipin).

### Differentialdiagnosen

Aufgrund der Anamnese können genetisch bedingte Gingivahyperplasien und auch andere Ursachen (z. B. Vitamin-C-Mangel) ausgeschlossen werden.

## Therapie

### Erstkonsultation:

Aufgrund des röntgenologischen Befundes und der Gefahr einer Abszedierung wurde der Zahn 75 trepaniert. Darüber hinaus erfolgte eine gründliche Reinigung und Spülung (CHX-Lösung 2,5 %) des Pulpencavums. Der Mutter wurde eine Einmalspritze mit Spülansatz zur häuslichen Säuberung bzw. Spülung des Wurzelkanalsystems mit Kamillelösung/physiologischer Kochsalzlösung mitgegeben. Wegen der umfangreichen kariösen Läsionen und der Notwendigkeit der Entfernung mehrerer Zähne, entschieden wir uns, gemeinsam mit den Eltern, die Sanierung des Gebisses in Intubationsnarkose durchzuführen.

### ITN-Sanierung

Aufgrund der umfangreichen Anamnese der Patientin erfolgte einen Tag präoperativ die stationäre Aufnahme der kleinen Patientin in der kardiologischen Abteilung der Kinderklinik des Universitätsklinikum Gießen. In Intubationsnarkose unter antibiotischer Abschirmung zur Endokarditisprophylaxe wurde zunächst eine professionelle Zahnreinigung durchgeführt. Die Zähne 54, 53, 63, 64, 65 und 74 wurden mittels Dentinadhäsivtechnik (Prime & Bond NT, Fa. Dentsply DeTrey, Konstanz, Deutschland) unter Verwendung eines Kompomers, (Dyract AP, Fa. Dentsply DeTrey) gefüllt. Abschließend erfolgte unter zusätzlicher lokaler Anästhesie die Entfernung der Zähne 55, 75 und 85. Die Zähne 52, 51, 61 und 62 waren bereits gelockert (Lockerungsgrad 1–2), so dass deren Entfernung ebenfalls vorgenommen werden musste. Die postoperative Kontrolle erfolgte am darauffolgenden Tag. Die Wundheilung stellte sich regelrecht dar, die Patientin war beschwerdefrei und alle Füllungen zeigten sich in situ. Die Patientin konnte dann aus der stationären Überwachung entlassen werden.

Die nächste Kontrolle wurde eine Woche postoperativ durchgeführt. Die Wundheilung zeigte sich komplikationslos. Beschwerden wurden nicht angegeben. Zu diesem Termin erfolgte ebenfalls eine ausführliche Unterweisung (Patientin und Mutter) zur Optimierung der Mundhygienemaßnahmen. Neben der Verwendung einer

Mundspüllösung mit Aminfluorid/Zinnfluorid ohne Alkohol (Meridol; GABA Deutschland) wurde die Anwendung von Miniatur- und Sulkuszahnbürsten empfohlen (Abb. 7). Die weitere Therapieplanung sah einen regelmäßigen Recall im Abstand von 2–3 Monaten vor.

### Epikrise

Im Vordergrund der Behandlung stand aufgrund der Endokarditisgefahr der Patientin, die Behandlung bzw. Entfernung der kariösen Zähne (Trepanation 75, Füllungstherapie, Extraktion der bereits kariös zerstörten Zähne). Die Patientin äußerte keine Beschwerden und der Mutter war die hyperplastische Gingiva noch nicht aufgefallen, so dass eine angesprochene mögliche gleichzeitige intraoperative Modellation der Gingiva nicht gewünscht wurde und damit ausschließlich die Sanierung des Gebisses in Intubationsnarkose erfolgte.

Für die Zukunft stehen regelmäßige Kontrollen des Gebissbefundes und Kontrolle der Ernährungs- und Putzgewohnheiten. Die Patientin wird aufgrund der sekundären Hypertonie auf das Medikament Amlodipin nicht verzichten können, so dass es aufgrund der lebenslangen Einnahme des Medikaments höchstwahrscheinlich zu einer dauerhaften MGH kommen wird, die dazu durch die dauerhafte Medikation auch nach chirurgischer Intervention rezidivgefährdet sein wird. Sollte mit zunehmendem Alter der Patientin eine ästhetische Beeinträchtigung durch die MGH eine Rolle spielen, könnte jedoch dann eine chirurgische Intervention in Betracht gezogen werden.

### **Fazit**

Gerade dadurch, dass für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Amlodipin noch keine Erfahrungen vorliegen bzw. der Hersteller eine Medikation mit Amlodipin bei Kindern und Jugendlichen nicht vorsieht, muss man dieser Patientengruppe besondere Aufmerksamkeit zukommen lassen. Sollte bei der Anamneseerhebung festgestellt werden, dass mit Amlodipin therapiert wird, sollte der behandelnde Zahnarzt/Arzt auch immer an die möglichen oralen Nebenwirkungen (MGH) und

neben der Therapie auch an die präventive Betreuung der Patienten denken. Generell stellt die MGH wie jede Form der Gingivahyperplasie, eine therapiebedürftige Erkrankung dar, wobei das therapeutische Spektrum von Maßnahmen zur Optimierung der Mundhygiene bis hin zur chirurgischen Intervention reicht.

### **Literaturverzeichnis**

1. Aldred MJ, Bartold PM: Genetic disorders of the gingivae and periodontium. *Periodontol* 18, 7–20 (1998)
2. Arora PD, Silvestri L, Ganss B, Sodek J, McCulloch CA: Mechanism of cyclosporine – induced inhibition of intracellular collagen degradation. *J Biol Chem* 276, 14100–14109 (2001)
3. Bauer EA, Gedde-Dahl T, Jr., Eisen AZ: The role of human skin collagenase in epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 68, 119–124 (1977)
4. Bonnaure-Mallet M, Tricot-Doleux S, Godeau GJ: Changes in extracellular matrix macromolecules in human gingiva after treatment with drugs inducing gingival overgrowth. *Arch Oral Biol* 40, 393–400 (1995)
5. Bork K, Burgdorf W, Hoede N: Mundschleimhaut- und Lippenkrankheiten: Klinik, Diagnostik und Therapie. Atlas und Handbuch. 3. Auflage. Schattauer GmbH Stuttgart (2008)
6. Boyarova TV, Dryankova MM, Bobeva AI, Genadiev GI: Pregnancy and gingival hyperplasia. *Folia Med (Plovdiv)* 43, 53–56 (2001)
7. Brown RS, Beaver WT, Bottomley WK: On the mechanism of drug-induced gingival hyperplasia. *J Oral Pathol Med* 20, 201–209 (1991)
8. Demirer S, Ozdemir H, Sencan M, Marakoglu I: Gingival hyperplasia as an early diagnostic oral manifestation in acute monocytic leukemia: a case report. *Eur J Dent* 1, 111–114 (2007)
9. Infante CP, Torello IJ, Espin GF, Garcia-Perla A, Rodriguez-Armijo SL, Castillo F: Gingival hyperplasia associated with amlodipine. *Am Med Interna* 14, 83–85 (1997)
10. Ishida H, Kondoh T, Kataoka M et al.: Factors influencing nifedipine-induced gingival overgrowth in rats. *J Periodontol* 66, 345–350 (1995)
11. Jorgensen MG: Prevalence of amlodipine-related gingival hyperplasia. *J Periodontol* 68, 676–678 (1997)
12. Kaplan, NM: Systemic hypertension therapy. In E. Braunwald (Ed.) *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 5th edition. W.B. Saunders Company Philadelphia (1997)
13. Lefebvre EB, Haining RG, Labbe RF: Coarse facies, calvarial thickening and hyperphosphatasia associated with long-term anticonvulsant therapy. *N Engl J Med* 286, 1301–1302 (1972)
14. Machtei EE, Mahler D, Sanduri H, Peled M: The effect of menstrual cycle on periodontal health. *J Periodontol* 75, 408–412 (2004)
15. Matharu MS, van Vliet JA, Ferrari MD, Goadsby PJ: Verapamil induced gingival enlargement in cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76, 124–127 (2005)
16. McKeivitt KM, Irwin CR: Phenotypic differences in growth, matrix synthesis and response to nifedipine between fibroblasts derived from clinically healthy and overgrown gingival tissue. *J Oral Pathol Med* 24, 66–71 (1995)
17. Moy LS, Tan EM, Holness R, Uitto J: Phenytoin modulates connective tissue metabolism and cell proliferation in human skin fibroblast cultures. *Arch Dermatol* 121, 79–83 (1985)
18. Neal B, MacMahon S, Chapman N: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet* 356, 1955–1964 (2000)
19. Nishikawa S, Nagata T, Morisaki I, Oka T, Ishida H: Pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. A review of studies in the rat model. *J Periodontol* 67, 463–471 (1996)
20. O'Connor SE, Grosset A, Janiak P: The pharmacological basis and pathophysiological significance of the heart rate-lowering property of diltiazem. *Fundam Clin Pharmacol* 13, 145–153 (1999)
21. Opie LH, Frishman WH, Thadani U: Calcium channel antagonists (Calcium entry blockers). In L.H. Opie (Ed.) *Drugs for the heart*. 50–82 W.B. Saunders Company Philadelphia (1995)
22. Opie LH: Calcium channel antagonists in the treatment of coronary artery disease: fundamental pharmacological properties relevant to clinical use. *Prog Cardiovasc Dis* 38, 273–290 (1996)
23. Ozaki Y, Kunimatsu K, Hara Y et al.: An involvement of granulocyte medullasin in phenytoin-induced gingival overgrowth in rats. *Jpn J Pharmacol* 89, 235–241 (2002)
24. Pernu HE, Oikarinen K, Hietanen J, Knuutila M: Verapamil-induced gingival overgrowth: a clinical, histologic, and biochemical approach. *J Oral Pathol Med* 18, 422–425 (1989)
25. Reali L, Zuliani E, Gabutti L, Schonholzer C, Marone C: Poor oral hygiene enhances gingival overgrowth caused by calcineurin inhibitors. *J Clin Pharm Ther* 34, 255–260 (2009)

26. Regezi JA, Sciuba JJ, Jordan RCK.: Connective tissue lesions. In J.A. Regezi and J.J. Sciubba (Ed.) Oral pathology, Clinical pathologic correlations. 179–183 W.B. Saunders Company Philadelphia (1999)
27. Rote Liste 2010. Rote Liste Service GmbH Frankfurt am Main (2010)
28. Salinas CF: Oro-dental findings and genetic disorders. Birth Defects Orig Artic Ser 18, 79–120 (1982)
29. Somacarrera ML, Hernandez G, Acero J, Moskowitz BS: Localization of gingival overgrowth in heart transplant patients undergoing cyclosporin therapy. J Periodontol 65, 666–670 (1994)
30. Somacarrera ML, Hernandez G, Acero J, Moskowitz BS: Factors related to the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival overgrowth in transplant patients. A longitudinal study. J Periodontol 65, 671–675 (1994)
31. Steele RM, Schuna AA, Schreiber RT: Calcium antagonist-induced gingival hyperplasia. Ann Intern Med 120, 663–664 (1994)
32. Takada K, Sugiyama H, Umezawa K, Mega J, Hirasawa M: The subgingival microflora in phenytoin-induced gingival hyperplasia. J Periodontol Res 38, 477–481 (2003)
33. Tipton DA, Fry HR, Dabbous MK: Altered collagen metabolism in nifedipine-induced gingival overgrowth. J Periodontol Res 29, 401–409 (1994)
34. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL, Sempos CT: Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study. Arch Intern Med 160, 2749–2755 (2000)

## ■ Korrespondenzadresse

### Dr. Claus Fuchs

Zahnarztpraxis  
Die Zahnärzte  
Komturweg 12, 78465 Konstanz  
E-Mail: c.fuchs@die-zahnaerzte.de