

Inleiding

Articaïne is een verdovend middel dat plaatselijk wordt toegediend (lokaal anestheticum) en is ook bekend onder de merknamen Ultracain® en Septanest®. Het wordt voornamelijk gebruikt voor tandheelkundige ingrepen.(1)(2) De Bosscher Stichting is een stichting die de belangen behartigt van personen die door het gebruik van lokale anesthetica, in het bijzonder articaïne, gedupeerd zijn. De stichting vermoedt dat articaïne als lokaal anestheticum, anders dan andere lokaal anesthetica, een ernstig bijwerkingenpatroon geeft. Het soort klachten die leden aan de stichting melden na de toediening van articaïne, wordt in de literatuur echter weinig genoemd. Het bijwerkingenpatroon van articaïne zoals dat in de literatuur wordt beschreven is gebaseerd op de langdurige ervaring (25 jaar) met het middel als lokaal anestheticum (3) en wordt als bekend verondersteld. De stichting heeft dan ook aan de Wetenschapswinkel Geneesmiddelen gevraagd om een goede inventarisatie te maken van de klachten die patiënten melden na het gebruik van articaïne. Deze klachteninventarisatie zou een eerste stap kunnen zijn in het aantonen van een relatie tussen articaïne en het optreden van ernstige klachten na een toediening van dit middel. De belangrijkste onderzoeksvraag is dan ook:

Wat zijn de klachten die patiënten ondervinden na de toediening van articaïne als lokaal anestheticum?

Uitgaande van deze hoofdvraag is een aantal gerelateerde onderzoeksvragen opgesteld. Deze zijn uitgewerkt in drie verschillende studies. In de eerste studie is getracht om een goede inventarisatie te maken van de klachten die patiënten na het gebruik van articaïne hebben gemeld. Ook is onderzocht of andere oorzaken, of variabelen van de articaïne toediening van invloed kunnen zijn op het soort klachten dat wordt gemeld. *(I retrospectieve studie bijwerkingen articaïne).*

Met de tweede studie is geprobeerd vast te stellen wat de frequentie van het optreden van klachten na toediening van articaïne is. Tevens is er onderzocht wat het soort klachten en de frequentie van het optreden van klachten na toediening van andere lokaal anesthetica is, zodat dit kan worden vergeleken met de gegevens van de klachten na toediening van articaïne. Ook is er onderzocht of er andere oorzaken (co-medicatie of gezondheidsproblemen) of variabelen van de toediening van lokale anesthetica van invloed kunnen zijn op het optreden van klachten na de toediening van deze lokaal anesthetica. *(II prospectieve studie korte termijn bijwerkingen lokale anesthetica).*

Als laatste is een studie gedaan naar de farmacotherapie in de tandartspraktijk om te onderzoeken hoe vaak articaïne wordt gebruikt en om een schatting te maken van de omvang van eventuele gevonden problemen. In dit onderzoek is voornamelijk gevraagd naar de soorten lokale anesthetica die tandartsen in hun tandartspraktijk gebruiken en of bij hen klachten zijn gemeld na de toediening van lokale anesthetica. *(III studie naar farmacotherapie tandartspraktijk).*

In deze samenvatting worden de 3 studies beknopt besproken, waarna een korte conclusie over de veiligheid van articaïne als lokaal anestheticum volgt.

Retrospectieve studie bijwerkingen articaïne (I)

Methode

De studiepopulatie van dit onderzoek is de groep patiënten uit heel Nederland die bij de Bosscher Stichting klachten hebben gemeld na de toediening van articaïne als lokaal anestheticum bij tandheelkundige ingrepen. Al deze mensen stonden onder behandeling van één en dezelfde hulpverlener. De totale populatie bedroeg 161 patiënten. Naar deze mensen is een vragenlijst gestuurd waarin ondervonden klachten aangekruist konden worden (gesloten, gebaseerd op de bijsluiters van articaïne (4) en gesprekken met de Bosscher Stichting) of zelf omschreven (open). Ook is gevraagd naar de tijdsrelatie en andere factoren die van invloed kunnen zijn op de klachten die deze mensen melden. Daarna is er met 5 mensen van de onderzoekspopulatie een interview gehouden om de tijdsrelatie in detail te bestuderen. Bij het selecteren van de vragenlijsten voor een nader interview is gelet op de volgende twee factoren:

- recent geleden ondervonden klachten (de recall bias* is dan het minst)
- goede tijdsrelatie

Resultaten en discussie

• Vragenlijst

Respons

Van de 161 verstuurdde enquêtes kwamen 107 ingevulde formulieren terug, een respons van 66.5 %. Er kwamen 8 vragenlijsten te laat retour. Deze zijn niet verwerkt in de resultaten. In totaal zijn de gegevens van 99 vragenlijsten geanalyseerd.

Soort klachten

De mensen van de onderzoekspopulatie hebben vaak meerdere klachten ondervonden. Een derde van het aantal mensen (33.3%) heeft tussen de 2 en 5 klachten die in de vragenlijst stonden vermeld. Een klein deel van de onderzoekspopulatie (8.1%) heeft maar één klacht ondervonden die in de vragenlijst staat vermeld.

Hieronder staat in een tabel weergegeven hoe vaak een bepaalde klacht gemeld is door de onderzoekspopulatie.

* vertekende herinnering van gebeurtenissen

Tabel 1: Soort en frequentie van de gemelde klachten.

	<i>Soort bijwerking</i>	<i>N (Aantal)</i>	<i>Percentage</i>
<i>Bijwerkingen die betrekking hebben op het hart- vaatsysteem</i>	Andere hartritmestoornissen	15	15.2
	Versnelde hartwerking	13	13.1
	Lokale bloedeloosheid door belemmering bloedtoevoer	11	11.1
	Stijging van de bloeddruk	8	8.1
	Daling van de bloeddruk	8	8.1
	Shock	6	6.1
	Vertraagde hartwerking	5	5.1
<i>Bijwerkingen die betrekking hebben op het maag- darmkanaal</i>	Misselijkheid/braken	27	27.3
	Diarree	14	14.1
<i>Bijwerkingen die betrekking hebben op het centrale zenuwstelsel</i>	Vermoeidheid	69	69.7
	Hoofdpijn	45	45.5
	Duizeligheid	38	38.4
	Gestoorde gevoelswaarneming	30	30.3
	Oorsuizen	29	29.3
	Spierspasmen (krampen)	19	19.2
	Bevingen	15	15.2
	Bewustzijnsverlies	10	10.1
	Incontinentie	10	10.1
<i>Bijwerkingen die betrekking hebben op de ademhaling</i>	Ademhalingsstoornissen	23	23.2
	Astma	8	8.1
	Ademstilstand	-	-
<i>Bijwerkingen die betrekking hebben op de zintuigen</i>	Wazig zien	25	25.3
	Gezichtsvermindering	24	24.2
	Lichtflitsen	17	17.2
	Dubbelzien	14	14.1
	Blindheid	2	2.0
<i>Bijwerkingen die meer als overgevoeligheidsreacties kunnen worden gezien</i>	Ontsteking van het neusslijmvlies	25	25.3
	Uitslag	14	14.1
	Roodheid-jeuk	12	12.1
	Ontstekingen rond de injectieplaats	9	9.1
	Zwellingen rond de injectieplaats	8	8.1
	Vochtophoping	8	8.1
	Netelroos	4	4.0
<i>Overige bijwerkingen</i>	Voedselintolerantie	46	46.5
	Verkoudheid	34	34.3
	Psychiatrische klachten	26	26.3

De meest gemelde klachten zijn vermoeidheid (69.7 % van de mensen die een klacht hebben ondervonden), voedselintolerantie (46.5 %) en hoofdpijn (45.5 %). Deze klachten zijn in relatie tot articaïne niet eerder beschreven in de literatuur en staan ook niet in de bijsluiters van articaïne(4) vermeld. Hoofdpijn wordt wel als een bijwerking genoemd van adrenaline dat ook in alle preparaten van articaïne zit

Aan de onderzoekspopulatie is tevens gevraagd of ze nog andere klachten hadden ondervonden dan die vermeld stonden in de vragenlijst. Ongeveer de helft van de patiënten (46.5%) heeft ook nog melding gemaakt van andere klachten. Deze klachten zijn ingedeeld volgens het ICPC systeem (International Classification of Primary Care)(5). Van deze overige klachten is het grootste deel algemeen en niet gespecificeerd (19.2 % van de totale onderzoekspopulatie). Hierbij kan men denken aan overgevoeligheid, verminderde weerstand en algehele malaise. Ook zijn er veel klachten gemeld die betrekking hebben op het zenuwstelsel (14.1 % van de totale onderzoekspopulatie). Hierbij kan men denken aan verlamming in het gezicht, geheugenverlies, evenwichtsstoornissen en concentratieproblemen. Al deze bijwerkingen zijn niet gemeld in de literatuur en staan ook niet vermeld in de bijsluiters(4).

De klachten hielden bij de meeste gevallen lang aan. Bij 18.6 % duurden ze zeker langer dan een maand en bij 52.3% van het aantal keren dat een klacht is gemeld waren de klachten nog steeds aanwezig. Van de onderzoekspopulatie is 46.5% arbeidsongeschikt geworden ten gevolge van de klachten die optraden na de toediening van articaïne. Een groot deel van deze mensen (45.7%) is nu nog steeds arbeidsongeschikt en voor de rest van de mensen was het voor een bepaalde tijd. Bij 23.9% van de mensen die arbeidsongeschikt waren geworden, was dit voor een periode van enkele maanden en voor 15.2% was dit voor enkele jaren.

Tijdsrelatie

Er is ook gevraagd hoe lang na de ingreep waarbij articaïne is toegediend de klachten zijn begonnen. Uit de beschikbare literatuur blijkt dat articaïne normaliter snel in het lichaam wordt opgenomen en een korte halfwaardetijd heeft, dus snel weer wordt afgevoerd. (1) Bij 29.3 % van het aantal keren zijn de klachten binnen een week begonnen, bij 8.2 % binnen een maand en bij 31.8 % zijn deze klachten na zeker een maand pas begonnen. Aangezien de veel gemelde klachten vermoeidheid en hoofdpijn bij de meeste mensen in de eerste week na de toediening van articaïne optraden, is het mogelijk en aannemelijk dat deze klachten door de toediening van het middel articaïne zijn opgetreden. Bij de veel gemelde klacht voedselintolerantie is de tijdsrelatie minder sterk. Deze klacht trad bij de meeste mensen pas langer dan een maand na de toediening van articaïne op. Omdat overgevoeligheidsreacties, zoals voedselintolerantie echter uitgelokt kunnen worden door bepaalde prikkels (in dit geval dan articaïne), is een langere tijdsduur niet onmogelijk. Een vervolgonderzoek echter naar de relatie tussen voedselintolerantie en geneesmiddelen gekeken heeft niet meer aanknopingspunten hieromtrent opgeleverd. (7) De mogelijkheid dat articaïne op wat voor manier dan ook langdurig in het lichaam aanwezig zou blijven met alle gevolgen van dien is nergens in de beschikbare literatuur gevonden. Daarom zijn de langere termijnklachten moeilijk te herleiden tot de toediening van articaïne.

• Interviews

Er zijn 5 interviews afgenomen bij mensen van de onderzoekspopulatie om een beter beeld te krijgen van de relatie tussen de articaïne toediening en de klachten die deze mensen hebben ondervonden. Bij twee van de vijf mensen die zijn geïnterviewd, bleek bij navraag (dossier) dat er lidocaïne is toegediend, terwijl ze zelf ten tijde van het interview in de overtuiging verkeerden dat ze articaïne hadden gekregen[#]. De klachten die deze mensen hebben ondervonden zijn dus niet een gevolg van de toediening van articaïne, maar mogelijk een gevolg van de toediening van een ander lokaal anestheticum, lidocaïne. Bij de overige drie casus speelden te veel andere factoren een rol om een eenduidig verband te leggen tussen hun klachten en het articaïnegebruik.

Beperkingen

Er is een aantal beperkingen aan de *retrospectieve studie bijwerkingen articaïne*. Ten eerste is de onderzoekspopulatie een selectieve patiëntengroep. Deze mensen zijn allemaal onder behandeling bij één hulpverlener voor hun klachten en hebben bijna allemaal ernstige klachten ondervonden. Daarnaast heeft bijna de helft van de populatie een chronische aandoening. Dit kan een vertekening geven van de onderzoeksresultaten.

Een andere beperking is dat het hier gaat om een retrospectief onderzoek. Er wordt gevraagd naar klachten die de meeste mensen al een tijd geleden hebben ondervonden en daarbij kan recall-bias* een rol spelen.

Een derde beperking van dit onderzoek is dat de onderzoekspopulatie alleen bestaat uit mensen die klachten hebben ondervonden na de toediening van articaïne. Hierdoor kan niet de frequentie van het optreden van klachten worden onderzocht en kan dit ook niet vergeleken worden met de frequentie van het optreden van klachten na de toediening van andere lokaal anesthetica. Om wat meer zicht te krijgen op deze 2 laatste aspecten is er een tweede studie opgezet waarin prospectief een vragenlijst wordt meegegeven aan mensen die bij de tandarts een lokaal anestheticum hebben toegediend gekregen.

[#] Na afronden van het onderzoek bleek dat de twee met lidocaïne behandelde patiënten mogelijk ook eerder articaïne hebben toegediend gekregen. Dit is echter niet met zekerheid te achterhalen. Ons inziens veranderen de conclusies hierdoor niet fundamenteel.

* vertekende herinnering van gebeurtenissen

Prospectieve studie korte termijn bijwerkingen articaïne (II)

Methodes

De studiepopulatie in deze studie bestond uit patiënten uit heel Nederland die bij de betrokken tandartsen een lokaal anestheticum kregen toegediend. De totale populatie bedroeg 188 patiënten. Aan alle patiënten werden een vragenlijst en een introductiebrief meegegeven bij hun tandartsbezoek waarin naar de eventuele klachten werd gevraagd die deze mensen binnen een week na de toediening van het middel ondervonden. Ook hierbij is naar de tijdsrelatie en andere factoren die van invloed kunnen zijn op de klachten die deze mensen melden gevraagd. De tandarts zelf (of de tandartsassistent(e)) noteerde de gegevens omtrent de toediening van het lokaal anestheticum op de vragenlijst.

Resultaten en discussie

Respons

Van de 188 meegegeven enquêtes kwamen 104 ingevulde formulieren terug, een respons van 55.3%. Er kwam 1 vragenlijst te laat retour, deze is niet verwerkt in de resultaten. In totaal zijn de gegevens van 103 vragenlijsten geanalyseerd.

Klachten

De meest gemelde klachten na de toediening van articaïne bij een tandheelkundige ingreep waren misselijkheid (29.4% van de mensen die een klacht hebben ondervonden), diarree (29.4%), hoofdpijn (23.5%), krampen (23.5%) en buikpijn (23.5%). Behalve de klacht misselijkheid worden deze klachten niet in de bijsluiters van articaïne(4) vermeld. Diarree wordt wel vermeld als een bijwerking van sulfiet dat ook in alle preparaten van articaïne zit en hoofdpijn wordt wel als een bijwerking genoemd van adrenaline

De meest gemelde klacht na de toediening van andere lokaal anesthetica was hoofdpijn (63.6% van de mensen die een klacht hebben ondervonden). Andere gemelde klachten waren duizeligheid (18.2%), gestoorde gevoelswaarneming (18.2%), hartkloppingen (18.2%), diarree (18.2%) en buikpijn (18.2%). De hoofdpijn en de hartkloppingen kunnen het gevolg zijn van adrenaline wat in enkele preparaten aanwezig is. De overige bijwerkingen worden in de bijsluiters van de verschillende middelen gemeld als bijwerking ten gevolge van een overdosering. Dit kan plaatsvinden door een hoge dosering, te snelle absorptie of door een ongewild intravasculair (in de bloedbaan) gegeven injectie.(4)

Bij beide groepen was bij ongeveer een derde van het aantal keer dat een klacht is gemeld de klacht na een week nog steeds aanwezig. De meeste klachten begonnen gelijk na of binnen een dag na de ingreep. Dit betekent dus dat bij ongeveer een derde van het aantal keer dat een klacht is gemeld de klacht al ongeveer een week duurde. Bij ongeveer een kwart van het aantal keer dat een klacht is gemeld hielden de klachten bij de beide groepen maar één dag aan.

Tijdsrelatie

Zowel bij articaïne als bij andere lokaal anesthetica zijn de klachten meer dan de helft van het aantal keer dat een klacht is vermeld, gelijk na of binnen een dag na de ingreep begonnen. Aangezien alle veel gemelde klachten zeker binnen 3 dagen na de toediening van een lokaal anestheticum zijn begonnen, is het aannemelijk dat deze klachten daadwerkelijk door de toediening van dit middel zijn opgetreden.

Frequentie

Iets meer dan een kwart (27.4%) van de mensen die articaïne hebben toegediend gekregen, hebben een korte termijn klacht ondervonden. Ongeveer hetzelfde percentage (26.8%) wordt gevonden bij de mensen waarbij een ander lokaal anestheticum is toegediend. Hierbij ging het om het lokaal anestheticum lidocaïne, mepivacaïne en prilocaïne. Dit geeft aan dat een zelfde aantal klachten worden gevonden na de toediening van andere lokaal anesthetica als na de toediening van articaïne. In een onderzoek van Malamed et al (6) waarin het optreden van bijwerkingen na de toediening van articaïne wordt vergeleken met het optreden van bijwerkingen na de toediening van lidocaïne, was de incidentie van het optreden van bijwerkingen na de toediening van articaïne en lidocaine respectievelijk 22% en 20%. Deze percentages zijn vergelijkbaar met de percentages die gevonden worden in deze studie.

Beperkingen

Alhoewel deze prospectieve studie meer zicht geeft op de frequentie van het voorkomen van bijwerkingen en een vergelijking tussen verschillende middelen mogelijk maakt, hebben de uitkomsten geen voorspellende waarde voor de lange termijn effecten van lokaal anesthetica en van articaïne in het bijzonder.

Studie naar farmacotherapie tandartspraktijk (III)

Methode

Het betreft in deze studie een groep van 21 tandartsen die bij de Rijksuniversiteit Groningen betrokken zijn. Aan de hand van een vragenlijst is deze tandartsen gevraagd welke soorten lokale anesthetica in de tandartspraktijk worden gebruikt en in welke hoeveelheid deze worden toegediend. Ook is er gevraagd naar eventuele klachten die patiënten hebben gemeld bij de tandarts na de toediening van een lokaal anestheticum.

Resultaten en discussie

Respons verstuurd vragenlijsten

Van de 21 verstuurd enquêtes kwamen 9 ingevulde formulieren terug, een respons van 42.9%. Er zijn dus de gegevens van 9 vragenlijsten geanalyseerd.

Gebruik lokale anesthetica

Door alle tandartsen wordt articaïne in de tandartspraktijk gebruikt. Articaïne wordt voornamelijk in het preparaat Ultracain (DS/ DS forte) gebruikt. Naast articaïne wordt er door vier tandartsen prilocaïne (Citanest) gebruikt in hun tandartspraktijk. Eén tandarts gebruikt ook lidocaine in zijn tandartspraktijk.

Klachten na toediening van lokale anesthetica

Bij 6 tandartsen zijn er klachten gemeld na de toediening van een lokaal anestheticum. In vijf gevallen gingen deze meldingen over het middel articaïne. De klachten die bij twee tandartsen jaarlijks worden gemeld zijn misselijkheid/hoofdpijn en een koortsgevoel. Eén tandarts wist niet meer wat de klachten waren, bij één tandarts waren de gemelde klachten zweten en jagen van het hart en één tandarts had in vijf jaar tijd een keer een patiënt gezien die een syncope* ondervond na de toediening van articaïne. Verder was er ook bij twee tandartsen melding gemaakt van klachten na de toediening van lidocaine en twee keer van meer algemene (adrenaline bevattende) anesthesie.

* plotseling, meestal kort bewustzijnsverlies; kan veroorzaakt worden door verandering van bloeddruk (codex medicus 11e ed, 2001)

Conclusie

Uit deze 3 delige studie is duidelijk geworden dat de frequentie en de ernst van de korte termijn klachten bij articaïne ongeveer overeenkomen met de korte termijn klachten die er worden gemeld bij het gebruik van andere lokaal anesthetica.

Daarnaast blijkt dat de langere termijn klachten zoals die naar voren komen uit de vragenlijsten van de onderzoekspopulatie in de eerste studie moeilijk te relateren zijn aan de toediening van articaïne. De tijdsfactor, de diversiteit van de klachten en de bekende biochemische eigenschappen van articaïne (normaliter snelle opname en uitscheiding) spelen daarbij een bepalende rol. De mogelijkheid dat articaïne op wat voor manier dan ook langdurig in het lichaam aanwezig zou blijven en daardoor ook langere tijd na toediening nog klachten zou geven is nergens in de beschikbare literatuur gevonden of zelfs maar gesuggereerd. Dit gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing sluit echter niet 100% uit dat bij bepaalde mensen van zoiets geen sprake zou kunnen zijn. Desalniettemin kunnen wij binnen de kaders van dit onderzoek niet anders concluderen dan dat de langere termijn klachten voor zover nu bekend geen aantoonbare relatie hebben met de toediening van articaïne.

Beide bevindingen pleiten er niet voor om, in vergelijking met andere lokaal anesthetica, voorzichtiger te zijn met het toedienen van articaïne.

Wel is gebleken dat niet alleen articaïne maar ook andere lokale anesthetica mogelijk klachten veroorzaken die niet in de bijsluiter worden beschreven. Het bijwerkingenpatroon van deze lokale anesthetica kan dus wel eens breder zijn dan in de bijsluiters staat vermeld. Op basis hiervan is verder onderzoek naar het bijwerkingenpatroon van alle lokale anesthetica zeer aanbevelenswaardig.

Literatuur

1. Oertel, R., Rahn, R., and Kirch, W. Clinical Pharmacokinetics of Articaine. *Clinical Pharmacokinetics* 33, 417-425. 1997.
2. Koks, C. H. W. Articaine. *Pharmaceutisch Weekblad* 125, 1042. 1990.
3. Klein, C. E. and Gall, H. Type IV Allergy to amide-type local anesthetics. *Contact Dermatitis* 25, 45-48. 1991.
4. [http:// www.CBG-MEB.nl](http://www.CBG-MEB.nl) (juni 2003)
5. <http://www.hag.unimaas.nl/rnh/ICPC.html> (juni 2003)
6. Malamed, S. F., Gagnon, S., and Leblanc, D. Articaine hydrochloride: a new study of the safety of a new amide local anesthetic. *JADA* 132, 177-185. 2001.
7. Maat, T. Voedselallergie door medicijngebruik. Keuzevakverslag Wetenschapswinkel Geneesmiddelen, Rijksuniversiteit Groningen. Juni 2003

De Wetenschapswinkel Geneesmiddelen verricht onderzoek voor maatschappelijke organisaties zoals bijvoorbeeld patiëntenverenigingen en consumentenorganisaties. Daarnaast initieert zij zelf onderzoek binnen de thema's *Minderheden en geneesmiddelenvoorlichting* en *Kinderen en geneesmiddelen*. Doel van haar werkzaamheden is wetenschappelijke kennis toegankelijk te maken voor een breed publiek. De wetenschapswinkel is een onderdeel van het Universitair Centrum voor Farmacie te Groningen.

Colofon

Een uitgave van : Wetenschapswinkel Geneesmiddelen
Ant. Deusinglaan 1
9713 AV GRONINGEN
tel: 050-363 33 32
fax: 050-363 27 72
e-mail: wewi@farm.rug.nl
website: www.farm.rug.nl/wewi

Auteur : M.W. Mantel, student farmacie
Redactie : E.S. Schaafsma, apotheker; coördinator wetenschapswinkel
Projectnummer : 00-37
In opdracht van : Bosscherstichting, Slachtoffers Lokaal Anesthesie
Prijs: : papieren versie 3,80 € inclusief verzendkosten; downloaden gratis
Bestellen : Schriftelijk onder vermelding van naam, adres en postcode
Met dank aan : dhr. D.J. van Vlaardingen, secretaris Bosscherstichting
mw. M. Bosscher, therapeutisch adviseur
drs. K.J. Hoevers, tandheelkundig adviseur; namens de Bosscherstichting
Dr. H. Tobi, biostatisticus; RuG
Prof. Dr. R.M.H. Scaub, hoogleraar tandheelkundige zorgverlening; RuG
Prof. Dr. P.A. de Graeff, hoogleraar klinische farmacologie; RuG
Dr. J. Bouma, coördinator wetenschapswinkel geneeskunde & volksgezondheid
Drs. M. H. Monster-Simons, apotheker; Lareb.

Dit is een samenvatting van het onderzoeksrapport:
Articaïne. Een retrospectieve en prosectieve studie naar het lokaal anestheticum articaïne en andere verdovende stoffen gebruikt in de tandartsenpraktijk, door Maartje Mantel,
Wetenschapswinkel Geneesmiddelen, november 2001.