

ABSTRACT

Lægemidler, som kan give bivirkninger i mundhulen

Patienter med hjerte-kar-sygdomme, lunge-sygdomme, endokrine sygdomme, autoimmune sygdomme, cancer og psykiatriske sygdomme behandles ofte med lægemidler, som kan give en række bivirkninger i mundhulen. De typiske bivirkninger er mundtørhed (xerostomi) og nedsat spytksekretion, smagsforstyrrelser samt øget risiko for blødning. Gingivale hyperplasier er også associeret med indtagelse af visse lægemidler, bl.a. calcium-antagonister. Patienter med hjerte-kar-sygdomme, herunder patienter, der har haft et cerebralt infarkt eller en venøs tromboemboli, vil ofte være i behandling med antikoagulantia eller trombocytthæmmende lægemidler og har derfor øget risiko for blødning i forbindelse med tandlægelig behandling. Lægemidler, der påvirker centralnervesystemet, som fx antidepressiva og antipsykotika, giver øget risiko for xerostomi og nedsat spytksekretion og dermed øget risiko for udvikling af caries og svampeinfektioner samt påvirkning af oro-faryngeale funktioner som smag, tale og synkning. Det er således centralt, at tandlægen optager en grundig medicinanamnese og regelmæssigt opdaterer denne inden iværksættelse af tandlægelig behandling.

Lægemidlers anvendelse til den medicinske og psykiatriske patient med relevans for tandlæger

Nanna Borup Johansen, reservelæge, ph.d., Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Hanne Lomholt Larsen, 1. reservelæge, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Anne Marie Lynge Pedersen, lektor, ph.d., Sektion for Oral Medicin, Klinisk Oral Fysiologi, Oral Patologi & Anatomi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

En lang række lægemidler kan give bivirkninger i mundhulen (1). De typiske bivirkninger er smagsforstyrrelser, mundtørhed (xerostomi) og nedsat spytksekretion. Sidstnævnte kan medføre øget risiko for udvikling af caries og oral candidose. Endvidere kan der forekomme lægemiddelinducerede mundslimhindeforandringer som gingivale hyperplasier og erytema multiforme og andre bivirkninger, som imiterer egentlige mundslimhindsygdomme som fx lichen planus. Desuden er der lægemidler, som giver øget risiko for blødning ved bl.a. deputation og oralkirurgiske indgreb. Der er således en række patientgrupper, som kræver ekstra opmærksomhed, når der optages medicinanamnese i tandlægeklinikken. Denne artikel beskriver lægemidler, som kan give bivirkninger i mundhulen, og som kan være af betydning for behandlingsplanlægningen i tandlægeklinikken. Vi beskriver ikke sygdommene, som giver kliniske manifestationer i mundhulen.

Patienter med hjerte-kar-sygdomme

Antikoagulantia

Alle antikoagulantia og trombocytthæmmende midler giver en øget risiko for blødning i mundslimhinden, især ved invasive/operative behandlinger (Tabel 1). Perorale antikoagulantia anvendes som tromboseprofylakse af bl.a. patienter med atrieflimmer, hjerteklapprotoser, karprotoser og tidligere eller nuværende

EMNEORD

Medications; adverse effects, oral; adverse drug effects; dentistry; medically compromised patients

tromboembolisk sygdom som fx dyb venetrombose, lungeemboli, cerebral tromboembolisk sygdom og perifer arteriel tromboemboli. Det hyppigst anvendte perorale koagulationshæmmende lægemiddel er vitamin K-antagonisten warfarin. Denne virker ved at hæmme leverens regenerering af vitamin K, som er nødvendig for funktionen af koagulationsfaktorerne II, VII, IX og X samt de antikoagulerende faktorer protein C og S (2).

Behandlingseffekten monitoreres med INR (International Normaliseret Ratio), som i terapeutisk niveau skal ligge på 2,0-3,0 for atrieflimmer, mekanisk aortaklapprotese eller venøs tromboembolisk sygdom og 2,5-3,5 hos patienter med mekanisk mitralklapprotese. Jo højere INR er, des mere antikoaguleret er patienten, og dermed er der større risiko for blødning. Risikoen for, at der kan opstå blødning, afhænger udover INR også

Faktaboks

Med virkning fra 3. august 2012 er der indført ny bivirkningsdefinition i hele EU. Definitionen er udvidet til at omfatte alle skadelige og utilsigtede reaktioner ved anvendelsen af et lægemiddel i overensstemmelse med det godkendte produktresumé og som følge af medicineringsfejl, forkert brug, mis-

brug og off-label-brug af lægemidler. Tandlæger kan indberette denne type bivirkninger til Sundhedsstyrelsen på: <http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/topics/bivirkninger-og-forsoeg/bivirkninger/meld-en-bivirkning-eller-utilsigtet-haendelse>

Koagulations- og trombocythæmmende lægemidler

Lægemeddel	Indholdsstof	Indikation	Andre bemærkninger
Koagulationshæmmende midler			
Vitamin K-antagonister	Warfarin Phenprocoumon	Forebyggelse og behandling af dyb venøs tromboemboli og tromboemboliske komplikationer.	Ingen pausering med lægemidlet, såfremt INR ligger i det terapeutiske interval. Evt. pausering skal konfereres med behandlende læge (3,4).
Hepariner	Heparin Dalteparin Tinzaparin Enoxaparin	Forebyggelse og behandling af dyb venøs tromboemboli og tromboemboliske komplikationer.	Indgreb skal tidligst udføres 12 timer efter \geq 4.000 internationale enheder (IE) lavmolekylært heparin, men umiddelbart efter lave profylaksedoser (2.000-3.500 IE sc) (3,4). Behandling genoptages med profylaksedosis 9-12 timer postoperativt. Terapeutisk dosis bør først gives 1-2 døgn postoperativt (3). 1 mg enoxaparin svarer til 100 IE.
Andre antikoagolantia	Fondaparinux Dabigatranetexilat Apixaban Rivaroxaban	Tromboseprofylakse. Fondaparinux er desuden indiceret til behandling af akut myokardieinfarkt under indlæggelse samt ved akut, symptomatisk, spontan trombose i superficiel vene i underekstremiteterne.	Evt. pausering skal konfereres med behandlende læge (3).
Trombocythæmmende midler			
Acetylsalicylsyre	Acetylsalicylsyre	Iskæmisk hjertesygdom. Smarter.	Fås i håndkøb. Ingen pausering før mindre dentalkirurgiske indgreb (3).
Dipyramidol og kombinationer	Dipyramidol Dipyramidol + acetylsalicylsyre	Sekundær profylakse ved iskæmisk apopleksi og transitorisk cerebral iskæmi. Persantin ved samtidig peroral AK-behandling hos patienter med hjerteklapprotoser.	Pausering er ikke nødvendig på grund af den begrænsede påvirkning af trombocyt-funktionen (3). Dipyramidol alene øger ikke blødnings-tendensen.
ADP-receptorhæmmere	Ticagrelor Clopidogrel Prasugrel	Akut myokardieinfarkt, ustabil angina pectoris, efter PCI, og CABG.	Evt. pausering skal konfereres med behandlende læge (3).

Table 1. De hyppigst anvendte koagulationshæmmende og trombocythæmmende lægemidler, som øger risikoen for blødning i mundhulen ved invasiv tand- og gingivalbehandling og oral kirurgiske indgreb.

Table 1. The most frequently used anticoagulant and antiplatelet drugs that increase the risk of oral cavity bleedings in relation to invasive dental and gingival treatment, and oral surgery.

af, om patienten er i behandling med trombocythæmmende midler eller langvarig steroidbehandling. Ved mindre dentoalveolære kirurgiske indgreb (kirurgisk parodontalbehandling af 1-6 tænder, ekstraktion af 1-3 tænder, kirurgisk fjernelse af retineret rod eller tand, denudering af retineret tand, kirurgisk endodonti svarende til 1-2 tænder, indsættelse af enkelttandsimplantat uden sinusløftprocedure eller anden form for knoglegenopbygning, kirurgisk påsættelse af abutment på implantat samt biopsitagning og fjernelse af mindre patologiske forandringer svarende til mundslimhinden) antages blødningsrisikoen for at være lav, hvorfor pausering med vitamin K-antagonister ikke er indiceret i disse tilfælde (3,4), såfremt INR ligger inden for det terapeutiske niveau. Andre og nyere typer af perorale antikoagulantia, som også anvendes til tromboseprofylakse, er fondaparinux, dabigatranetexilat, apixaban og rivaroxaban (Tabel 1). Fondaparinux, apixaban og rivaroxaban hæmmer koagulationsfaktor Xa, hvorved trombinsyntese og trombedannelse reduceres (5-7). Der er ingen påvirkning af trombocyterne. Dabigatranetexilat er en direkte trombinhæmmer, som hindrer omdannelsen af fibrinogen til fibrin i koagulationskaskaden og dermed udviklingen af tromber (8). Disse lægemidler monitoreres ikke med INR. Generelt gælder det, at pausering med antikoagulantia bør undgås ved indgreb såsom mindre dentoalveolær kirurgi (Tabel 1). Dog kan indgrebene være komplekse, hvorfor der i hvert enkelt tilfælde bør være en individuel vurdering af blødningsrisikoen. En evt. pausering af den antikoagulerende behandling bør konfereres med den behandelende læge (3).

Trombocythæmmende midler

De hyppigst anvendte trombocythæmmende midler er acetylsalicylsyre, clopidogrel, ticagrelor og prasugrel. Acetylsalicylsyre virker ved irreversibelt at hæmme cyklooxygenase-1, hvorved dannelsen af tromboxan og dermed trombocyttaggregation hæmmes (9). Clopidogrel, ticagrelor og prasugrel hæmmer selektivt bindingen af adenosindiphosphat til trombocyterne. Herved hæmmes aktiveringen af glykoprotein IIb-IIIa og dermed også trombocyttaggregationen (10). Virkningsvarigheden for trombocythæmmerne svarer til trombocyternes levetid (almindeligvis 7-9 dage) (9,10).

Patienter, som har været indlagt med ustabil angina pectoris eller akut myokardieinfarkt, vil oftest være i behandling med enten clopidogrel, ticagrelor eller prasugrel i op til et år efter indlæggelsen. Derudover vil disse patienter være i livslang behandling med acetylsalicylsyre (11). Blødningsrisikoen er forøget ved anvendelse af ovenstående lægemidler, men eftersom tromboserisikoen hos patienter, som anvender disse lægemidler, er betydelig, bør pausering med acetylsalicylsyre og clopidogrel generelt undgås (3). Der foreligger endnu ingen anbefalinger for mindre dentoalveolær kirurgi hos patienter i behandling med ticagrelor eller prasugrel, hvorfor en evt. pausering af disse lægemidler skal konfereres med den behandelende læge.

Betablokkere

Betablokkere anvendes i behandling af en lang række tilstande, men primært i behandling af forhøjet blodtryk og hjertearytmier. Betablokkere hæmmer effekten af adrenalin, noradrenalin og dopamin ved at virke som en antagonist på beta-adrenerge receptorer i det sympatiske nervesystem (12). De mest almindelige bivirkninger er kvalme, diarré, bronkospasme, bradykardi, hjerteinsufficiens, kuldefølelse, træthed, og nedsat fysisk ydeevne (13). De ikke-selektive betablokkere (propranolol) hæmmer både beta 1- og beta 2-receptorer i spytkirtlerne, mens de selektive (atenolol) hæmmer beta 1-receptorerne. Da disse receptorsystemer regulerer proteinindholdet i spyttet (14), er xerostomi en hyppig (ca. 20 %) bivirkning ved behandling med betablokkere. Det er vist, at behandling med beta 1-blokkere reducerer parotisspyttets indhold af amylase, histatiner, statherin og kallikrein betydeligt, og at dette kan medføre forringelse af spytproteinernes beskyttende virkning på tænder og mundslimhinder (15). Ydermere har et lille case control-studie vist, at patienter i behandling med betablokkere har mindre supragingival tandsten end raske kontrolpersoner, hvilket kan tilskrives ændringer i spyttets proteinsammensætning (16). Lichenoide reaktioner og efter/aftøs stomatitis har også været associeret med betablokkerende behandling. Dog er det ikke entydigt, om det er grundmorbus eller den farmakologiske behandling, der var årsag til de kliniske manifestationer i disse studier (1,17).

Diuretika

Diuretika er lægemidler, som øger vand- og saltudskillelsen i nyrerne. Diuretika anvendes til behandlinger af forhøjet blodtryk, hjerteinsufficiens, ødeme, levercirrose og visse nyresygdomme (12). Diuretika inddeles i tre grupper afhængigt af deres angrebspunkter: Thiazider, loop-diuretika samt kaliumbesparende diuretika (18). De mest almindelige orale bivirkninger omfatter xerostomi, nedsat spyttsekretion og/eller ændringer i spyttets sammensætning (19,20) samt lichenoide reaktioner (1).

ACE-hæmmere

ACE-hæmmere anvendes til behandling af forhøjet blodtryk, hjerteinsufficiens og til at forsinke udvikling af sendiabetisk nyresygdom (12). ACE-hæmmere hæmmer enzymet angiotensin-konverterende enzym (ACE), der normalt omdanner angiotensin I til angiotensin II. Angiotensin II binder sig til receptorer på glatte muskelceller i blodkar. Dette medfører karkonstriktion, hvorved blodtrykket stiger. Ved at hæmme denne omdannelse virker ACE-hæmmere blodtryks-sænkende. De mest anvendte er enalapril, ramipril, captopril, trandolapril og perindopril. Den hyppigste bivirkning er en tør hoste, mens de mest almindelige orale bivirkninger omfatter forbigående smagsforstyrrelser (sædvanligvis metallisk, bitter eller sur smag, sød smag, tab af smag), ulcerationer, lichenoide reaktioner, xerostomi, nedsat spyttsekretion samt burning mouth (20-22).



Calciumantagonister

Calciumantagonister virker vasodilaterende på arterier og vener ved at hæmme influx af calcium til behandling af hypertension. Alle calcium-antagonisterne kan derfor anvendes til hypertension og verapamil, amlodipin, nifedipin, diltiazem endvidere til forebyggelse af angina pectoris. Derudover har verapamil og diltiazem en antiarytmisk og frekvenslimerende effekt, da de hæmmer impulsledningen i hjertet, og anvendes derfor til konvertering af supraventrikulære reentry-takykardier og til frekvenssænkende behandling ved atrieflimmer (23). Den mest velkendte orale bivirkning til calciumantagonister er gingivale hyperplasier (24,25). Dette gælder primært nifedipin og diltiazem, og bivirkningen opstår typisk inden for de første tre måneder af behandlingen. Der er også rapporteret en øget forekomst af xerostomi hos patienter, der indtager calcium-antagonister (20).

Patienter med type 2-diabetes

Patienter med type 2-diabetes vil oftest være i behandling med en eller flere glukosesænkende lægemidler, en eller flere anti-hypertensiva, et kolesterolsænkende lægemiddel (sædvanligvis simvastatin) og evt. acetylsalicylsyre. Metformin er et oralt antidiabetikum og er førstevalgspræparat til patienter med type 2-diabetes med bevaret insulinproduktion (26), hvorfor flertallet af patienter med type 2-diabetes er i metforminbehandling. Metformin sænker glukosekoncentrationen ved at øge insulinfølsomheden, hæmme glukoseabsorptionen fra tarmen, øge den perifere glukoseoptagelse i cellerne og hæmme glukosedannelsen i leveren. Bivirkninger til metformin er hyppige i starten af behandlingen og omfatter blandt andre smagsforstyrrelser (27). Nogle patienter med type 2-diabetes behandles med sulfunylurinstof eller insulin. En af bivirkningerne til disse lægemidler er hypoglykæmi. Efter tandlægelige indgreb i mundhulen, hvor patienterne faster flere timer efter indgrebet, skal patienterne derfor informeres om den potentielle risiko for hypoglykæmi, evt. vejledes i at indtage kalorierholdige drikke, såfremt fødeindtaget er reduceret gennem længere tid. Den antihypertensive behandling af type 2-diabetikere vil oftest omfatte hæmmere af renin-angiotensin-systemet (ACE-hæmmer eller angiotensin II receptor-blokker) og evt. en calciumantagonist.

Patienter med allergi og lungesygdomme

Patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) eller astma vil oftest være i behandling med flere forskellige inhalationspræparater (28) deriblandt inhalationssteroider, som øger risikoen for oral candidiasis. Patienter med KOL kan desuden være i behandling med langtidsvirkende antikolinergika, som medfører betydelig risiko for xerostomi og nedsat spyttsekretion pga. den antikolinerge effekt (13,20). Derudover kan patienter med svær astma, svær KOL og ved akut forværring være i behandling med systemiske kortikosteroider (enten kortvarigt eller som langtidsbehandling) (28), hvilket øger risikoen for in-

KLINISK RELEVANS

Fleere tandlæger oplever, at patienters symptomer fra mundhulen skyldes bivirkninger fra deres medicinske lægemidler. En lang række lægemidler kan give bivirkninger i mundhulen. De typiske bivirkninger er mundtørhed (xerostomi) og nedsat spyttsekretion og smagsforstyrrelser. Derudover er der lægemidler, som øger risikoen for blødning i forbindelse med bl.a.

deputation og oral kirurgi. Der er således en række patientgrupper, som kræver ekstra opmærksomhed, når der optages medicinanamnese i tandlægeklinikken. Denne artikel beskriver lægemidler, som efter længerevarende behandling kan give bivirkninger i mundhulen, og som kan være af betydning for behandlingsplanlægningen i tandlægeklinikken.

fektioner, slører infektionstegn og forsinker sårheling. Ved langvarig kortikosteroid-behandling kan den endogene produktion af kortisol være supprimeret. Det har i mange år været rutine at dække disse patienter ind med steroid-paraply ved større kirurgiske indgreb, men det er dog omdiskuteret, hvorvidt dette er nødvendigt ved mindre tandlægelige indgreb (29-31).

Patienter med allergi, som er i længerevarende behandling med antihistaminer, har også risiko for nedsat spyttsekretion og dermed xerostomi, primært pga. den antimuskarinerge effekt via blokering af H1 receptoren, men også pga. hæmningen af H2 receptoren på spytkirtlernes membran (promethazin, Cinnarizin, meclozin, cyclizin) (32).

Patienter i behandling med lægemidler, som påvirker centralnervesystemet

Xerostomi og nedsat spyttsekretion og/eller ændret spyttsammensætning er hyppige bivirkninger til en lang række lægemidler (33-36), som især ses hos patienter i behandling med opioider, antidepressiva, antipsykotika, antiparkinsonmidler eller antiepileptika (Tabel 2). Nedsat spyttsekretion og ændret spyttsammensætning øger risikoen for caries, tanderosioner og oral candidose, og disse patienter har derfor ofte behov for hyppigere kontrolundersøgelser hos tandlægen. Det er endvidere vigtigt at være opmærksom på, at der til patienter i behandling med tricykliske antidepressiva eller monoaminoxidasehæmmere ikke bare anvendes lokalanalgetika med adrenalin eller noradrenalin pga. risikoen for malign hypertension. Det antiepileptiske lægemiddel phenytoin giver gingival hyperplasi hos mere end 10 % af behandlede patienter (37). Omhyggelig mundhygiejne samt hyppig professionel plakkfjernelse er væsentligt for at begrænse progression af hyperplasier og dermed marginal parodontitis.



Lægemidler for centralnervesystemet

Lægemiddel	Indholdsstof	Indikation	Orale bivirkninger*
Smertestillende lægemidler			
Opioider	Morphin Oxycodon Petidin Fentanyl Buprenorfin Ketobemidon og antispasmodika Tramadol	Smerter.	Mundtørhed.
Migrænemidler			
Triptaner	Rizatriptan Frovatriptan Zolmitriptan	Anfaldsbehandling af migræne.	Mundtørhed.
Pizotifen	Pizotifen	Forebyggende behandling af migræne.	Mundtørhed.
Clonidin	Clonidin	Forebyggende behandling af migræne.	Mundtørhed og mundhulegener.
Lægemidler til søvnløshed			
Zopiclon	Zopiclon	Søvnløshed.	Smagsforstyrrelser (bitter smag) og mundtørhed.
Antidepressiva			
Tricykliske	Amitriptylin Clomipramin Imipramin Nortriptylin Dosulepin Doxepin	Depression.	Mundtørhed.
Selektive serotonin- genoptagshæmmere (SSRI)	Escitalopram Citalopram Fluoxetin Paroxetin Sertralin	Depression. Escitalopram, citalopram, paroxetin og sertralin anvendes også til angst og obsessiv- kompulsiv tilstand. Fluoxetin anvendes desuden til bulimia nervosa og obsessiv-kompulsiv tilstand.	Mundtørhed.
Noradrenalingen- optagshæmmere (NARI)	Reboxetin	Depression.	Mundtørhed.
Serotonin- og nor- adrenalingenoptags- hæmmere (SNRI)	Duloxetin Venlafaxin	Depression og angst. Duloxetin anvendes desuden til perifere neuropatiske smerter.	Mundtørhed.
Hæmmere af adrenerge receptorer (NaSSA)	Mirtazapin Mianserin	Depression.	Mundtørhed.
Monoaminoxidase- hæmmere	Isocarboxazid	Depression.	Mundtørhed.
Antipsykotika			
Lavdosis antipsykotika	Flupentixol Pimozid Haloperidol	Hovedindikationen er psykotiske tilstande. Flupentixol anvendes desuden til angst, asteni og depression. Pimozid kan anvendes ved Huntingtons chorea og andre ikke-antipsykotikainducerede dyskinesier samt ved tics. Haloperidol kan også anvendes ved stråle- induceret kvalme.	Mundtørhed og tardive dyskinesier.
Middeldosis antipsykotika	Zuclophentixol Prochlorperazin Perphenazin	Primær indikation er skizofreni.	Mundtørhed og tardive dyskinesier. Perphenazin desuden misfarvning af tungen (34).

Højdosis antipsykotika	Melperon Levomepromazin Chlorprothixen	Primær indikation er psykotiske tilstande. Melperon og chlorprothixen anvendes også til angsttilstande, uro og aggrektion. Melperon og levomepromazin anvendes desuden ved lettere abstinenssymptomer hos stofmisbrugere. Levomepromazin desuden som smertestilende behandling ved diabetisk neuropati.	Mundtørhed og tardive dyskinesier (34).
2. generations antipsykotika	Risperidon Olanzapin Quetiapin Amisulprid Clozapin Ziprasidon Paliperidon Sertindol	Primær indikation er skizofreni og andre psykotiske tilstande. Olanzapin, risperidon, quetiapin og ziprasidon desuden til maniske episoder.	Mundtørhed, hypersalivation (sialorrhæa) og dysfagi (34). Risperidon kan desuden give stomatitis, gingivitis, tungeødem og misfarvning af tungen (34). Olanzapin kan give stomatitis, gingivitis, glosittis, tungeødem (34). Quetiapin kan give smagsforstyrrelser, stomatitis, gingivitis, glossitis, tungeødem og bruksisme (34). Clozapin desuden smagsforstyrrelser (34).
Antiparkinsonmidler			
Antikolinergika	Biperiden Procyclidin Orphenadrin	Parkinson.	Mundtørhed.
Levodopa i kombination	Levodopa / Carbidopa Levodopa / Benserazid Levodopa / carbidopa / entakapon	Parkinson.	Mundtørhed.
MAO-B-hæmmere	Rasagilin Selegilin	Parkinson.	Mundtørhed.
COMT-hæmmere	Entakapon Tolcapon	Parkinson.	Mundtørhed.
Antiepileptika			
	Carbamazepin Gabapentin Lamotrigin Pregabalin Topiramet	Epilepsi. Gabapentin og pregabalin anvendes også til behandling af neuropatiske smerter og generaliseret angst. Lamotrigin kan desuden anvendes til forebyggelse af depressive episoder ved bipolar affektiv lidelse. Topiramet anvendes også til forebyggelse af migræne.	Mundtørhed. Topiramet giver endvidere risiko for smagsforstyrrelser. Gabapentin giver desuden bivirkninger i form af tandmisdannelser og gingivitis.
	Phenytoin	Epilepsi.	Gingival hyperplasi.
Midler mod ADHD			
	Methylphenidat Atomoxetin	ADHD.	Mundtørhed.
Anxiolytika			
Benzodiazepiner	Alprazolam	Angst og urotilstande.	Mundtørhed.
Andre angst-dæmpende lægemidler	Hydroxizin	Angst og urotilstande.	Mundtørhed.

*Bivirkninger ifølge www.pro.medicin.dk, hvis ikke andet er anført.

Table 2. De hyppigst anvendte lægemidler for centralnervesystemet, som kan give bivirkninger i mundhulen.

Table 2. The most frequently used drugs affecting the central nervous system and their adverse effects in the oral cavity.



Onkologiske patienter

Behandling af onkologiske patienter udgør en kompleks problemstilling, idet behandlingen i flere tilfælde ikke blot omfatter operation, kemoterapi og/eller strålebehandling eller stamcelletransplantation, men også bisfosfonater, centraltvirkende analgetika, antiemetika, glukokortikoider samt antibiotika. Cytostatika hæmmer tumorcellers vækst ved at hæmme DNA-syntesen, DNA-replikationen eller proteinsyntesen. Det er imidlertid ikke udelukkende maligne celler i deling, som påvirkes, men også normale celler, og især dem med hurtig celledeling bl.a. knoglemarvsceller og slimhindeepitelceller. Effekten er dosisafhængig og også afhængig af behandlingens varighed. Hæmningen af knoglemarven medfører anæmi, trombocytopeni samt leukopeni og dermed øget infektions- og blødningsrisiko. I mundslimhinden kan ses petekker, ekkymoser og hæmatomer som følge heraf. Mange onkologiske patienter er også i behandling med glukokortikoider pga. kvalme og/eller ønsket om en antiinflammatorisk effekt. Hos disse patienter er blødnings- og infektionsrisikoen yderligere forøget. Patienterne har således øget risiko for opportunistiske infektioner og candidose, men infektionstegn kan også være maskerede (38). Nogle patienter i kemoterapi udvikler oral mucositis. Denne tilstand er kendetegnet ved varierende grader af erytem, ødem, ulcerationer og smerter, og i svære tilfælde kan tilstanden kompromitere fødeindtagelsen. Endvidere kan der forekomme lichenoid reaktioner og afte-lignende ulcerationer i mundslimhinden hos disse patienter.

Det er ikke ualmindeligt, at patienter i cancerterapi er generet af xerostomi og nedsat spytksekretion. Det kan skyldes strålebehandling af tumor i hoved-hals-området, men også en lang række af de lægemidler, der også gives for at lindre bivirkninger til cancerterapien bl.a. antiemetika og morfika. Kemoterapi kan også påvirke spytkirtelcellerne, og dermed spytksekretionen, men det er endnu uafklaret, om der er permanente følger af spytkirtelfunktionen efter kemoterapi (39). Det er imidlertid vist, at spyttens indhold af sekretorisk IgA er nedsat fem år efter kemoterapi (39). Større odontologiske behandlinger bør undgås hos patienter i aktiv behandling med kemoterapi og kun efter aftale med den behandelende hospitalsafdeling pga. risikoen for infektion, blødning og nedsat sårheling. Invasive indgreb, herunder gingivalbehandling hos immunsupprimerede patienter medfører risiko for bakteriæmi, og der skal i disse tilfælde gives antibiotikaproylaxse. Odontologisk behandling af patienter i kemoterapibehandling medfører ingen risiko for tandlæge og øvrigt personale.

Hos patienter i behandling med bisfosfonater er der i sjældne tilfælde set tilfælde af kæbenekrose (28 tilfælde pr. 100.000 behandlingssår) (40). Komplikationen ses specielt ved langtidsbehandling af maligne lidelser med pamidronat og zoledronsyre (41). Hos disse patienter bør der opretholdes god mundhygiejne, og invasive dentale procedurer bør om muligt undgås med henblik på at reducere forekomsten af kæbenekrose (42).

Patienter med immunologiske lidelser

Methotrexat er et cytostatikum, der udover at blive anvendt i cancerbehandling også anvendes i mindre doser til behandling af en række immuninflammatoriske sygdomme som psoriasis og reumatoid arthritis. Knoglemarvspåvirkningen er således langt mindre udtalt. Risikoen for at udvikle ulcerationer, erytem og blødning i mundslimhinden ("stomatitis") er 1-10 % for patienter i methotrexat-behandling og særlig markant hos patienter, der ikke samtidigt behandles med folinsyretilskud.

Ciclosporin er et immunsupprimerende lægemiddel, som har flere indikationer. Det anvendes bl.a. til organtransplanterede patienter til forebyggelse af afstødning af det transplanterede organ. Derudover anvendes det ved alvorlig uveitis, svær psoriasis, nefrotisk syndrom, svær reumatoid arthritis og svær behandlingsrefraktær atopisk dermatitis. Risikoen for gingivale hyperplasier under ciclosporin-behandling er mellem 1-10 % (43).

Biologiske lægemidler som TNF-alfa-hæmmere (infliximab, adalimumab) anvendes bl.a. til behandling af patienter med reumatoid arthritis eller inflammatorisk tarmsygdom. Under behandling med disse lægemidler er risikoen for infektion stor. Derfor anbefales det, at man før operation pauserer med infliximab i 2-8 uger og adalimumab i 1-2 uger (44).

Patienter med immuninflammatoriske bindevævssygdomme tager ofte NSAIDs. Disse kan medføre udvikling af orale ulcerationer, herunder aftøse ulcerationer (17). Herudover kan NSAIDs medføre udvikling af lichen-reaktioner og mere alvorlige slimhindereaktioner som erytema multiforme major (Stevens Johnsons syndrom).

Konklusion

Den medicinske og psykiatriske patient er ofte i behandling med lægemidler, som kan give bivirkninger i mundhulen, og som tandlægen derfor skal være opmærksom på, når der optages medicinanamnese. Det er især patienter med hjertekar-sygdom, idet disse patienter har øget risiko for blødning i forbindelse med tandlægelig behandling. Derudover er der en lang række lægemidler, der kan give xerostomi og nedsat spytksekretion, hvilket især drejer sig om lægemidler, der påvirker centralnervesystemet.

ABSTRACT (ENGLISH)

Treatment of patients with medical & psychiatric conditions, using medicine which are of interest to dentists

Patients with cardiovascular, lung, endocrine, immunological, cancer or psychiatric diseases are often treated with drugs that cause adverse events in the oral cavity. Common adverse events include dry mouth, hypofunction of the salivary gland, taste disturbances and increased risk of bleeding. Gingival hyperplasia is associated with the use of certain medical drugs. Patients with previous cardiovascular events are treated with anticoagulant or antiplatelet drugs

and have thus an increased risk of bleeding in relation to dental treatment. A number of medical drugs, especially antidepressants and antipsychotics, may result in xerostomia and salivary gland hypofunction and thereby an increased risk of developing dental caries and fungal infections as well as having an effect on oro-pharyngeal functions like taste, speech and swallowing. Consequently, the dentist should record the patients' medical history carefully, and update it on a regular basis, before initiating treatment.

Litteratur

1. Scully C, Bagan JV. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:221-39.
2. Nielsen JD. Vitamin K-antagonister. (Set 2013 februar). Tilgængelig fra: URL: <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/63010>
3. Nielsen JD, Lætgaard CA, Schou S et al. Minor dentoalveolar surgery in patients undergoing antithrombotic therapy. *Ugeskr Læger* 2009;171:1407-9.
4. Scully C, Wolff A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:57-64.
5. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Arixtra. (Set 2013 februar). Tilgængelig fra: URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000403/human_med_000655.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
6. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Eliquis. (Set 2013 februar). Tilgængelig fra: URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
7. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Xarelto. (Set 2013 februar). Tilgængelig fra: URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human_med_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
8. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Praxida. (Set 2013 februar). Tilgængelig fra: URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
9. Nielsen JD. Acetylsalicylsyre som trombocyt hæmmende middel. (Set 2013 februar). Tilgængelig fra: URL: <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/63510>
10. Nielsen JD. ADP-receptorhæmmere. (Set 2013 februar). Tilgængelig fra: URL: <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/63580>
11. DANSK CARDIOLOGISK SELSKAB. Akut koronar syndrom. (Set Februar 2013). Tilgængelig fra: URL: <http://nbv.cardio.dk/aks>
12. Kampmann JP, Brøsen K, Simonsen U. Basal og klinisk farmakologi. 4th ed. Copenhagen: FADL's Forlag, 2010.
13. Aronson JK. Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. 15th ed. Elsevier; 2006:452-78.
14. Nederfors T, Ericsson T, Twetman S et al. Effects of the beta-adrenoceptor antagonists atenolol and propranolol on human parotid and submandibular-sublingual salivary secretion. *J Dent Res* 1994;73:5-10.
15. Jensen JL, Xu T, Lamkin MS et al. Physiological regulation of the secretion of histatins and statherins in human parotid saliva. *J Dent Res* 1994;73:1811-7.
16. Breuer MM, Mboya SA, Moroi H et al. Effect of selected beta-blockers on supragingival calculus formation. *J Periodontol* 1996;67:428-32.
17. Boulinguez S, Reix S, Bedane C et al. Role of drug exposure in aphthoid ulcers: a case-control study. *Br J Dermatol* 2000;143:1261-5.
18. Christensen KL, Bang LE, Olsen MH. Diuretika. (Set 2013 februar). Tilgængelig fra: URL: <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/99000>
19. Nederfors T, Nauntofte B, Twetman S. Effects of furosemide and bendroflumethiazid on saliva flow rate and composition. *Arch Oral Biol* 2004;49:507-13.
20. Smidt D, Torpet LA, Nauntofte B et al. Associations between oral and ocular dryness, labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people. *Community Dent Oral Epidemiol* 2011;39:276-88.
21. Doty RL, Philip S, Reddy K et al. Influences of antihypertensive and antihyperlipidemic drugs on the senses of taste and smell: a review. *J Hypertens* 2003;21:1805-13.
22. Porter SR, Scully C. Adverse drug reactions in the mouth. *Clin Dermatol* 2000;18:525-32.
23. Boesgaard S. Calciumantagonister. (Set 2013 februar). Tilgængelig fra: URL: <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/95022>
24. Kaur G, Verhamme KM, Dieleman JP et al. Association between calcium channel blockers and gingival hyperplasia. *J Clin Periodontol* 2010;37:625-30.
25. Ellis JS, Seymour RA, Steele JG et al. Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: a community-based study. *J Periodontol* 1999;70:63-7.
26. DANSK SELSKAB FOR ALMEN MEDICIN. Type 2-diabetes. (Set 2013 februar). Tilgængelig fra: URL: <http://vejledning.dsam.dk/type2>
27. Christiansen JS. Ikke-B-cell-estimulerende midler. (Set 2013 februar). Tilgængelig fra: URL: <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/grupper/35030>
28. Lange P. Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). (Set 2013 februar). Tilgængelig fra: URL: <http://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318294>
29. Yong SL, Coulthard P, Wrzosek A. Supplemental perioperative steroids for surgical patients with adrenal insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD005367. doi: 10.1002/14651858.
30. Hannig KE, Poulsen PL, Tønnesen EK et al. Anbefalinger for supplerende glukokortikoid til operationspatienter i peroral steroidbehandling. *Ugeskr Læger* 2012;174:3155-9.
31. Kehlet H. Supplerende glukokortikoid til operationspatienter i peroral steroidbehandling. *Ugeskr Læger* 2012;174:3153.
32. Mosbech H. Histamin og histaminreceptorer. (Set 2013 februar). Tilgængelig fra: URL: <http://medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318215>
33. Føhns CL, Pedersen AML, Andersen SE. Medicin og mundtørhed - lægemidler i almen praksis. Månedsskrift for almen praksis 2012;90:835-46.
34. Friedlander AH, Marder SR. The psychopathology, medical management and dental implications of schizophrenia. *J Am Dent Assoc* 2002;133:603-10.
35. Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis* 2003;9:165-76.
36. Uher R, Farmer A, Henigsberg N et al. Adverse reactions to antidepressants. *Br J Psychiatry* 2009;195:202-10.
37. PRO.MEDICIN.DK. Fenytoin «DAK» (Set 2013 februar). Tilgængelig fra: URL: <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/227>
38. Rasmussen ÅK. Glukokortikoider. (Set 2013 februar). Tilgængelig fra: URL: <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/171030>
39. Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer* 2010;18:1061-79.
40. Khosla S, Burr D, Cauley J et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force for the American society of bone and mineral research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479-91.
41. Rosen L, Gordon DH, Dugan W Jr et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004;100:36-43.
42. Dimopoulos MA, Katritsis E, Bama C et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009;1:117-20.
43. Sandimmun®. (Set 2013 februar). Tilgængelig fra: URL: <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/954>
44. INSTITUT FOR RATIONEL FARMAKOTERAPI. Tarp U. Biologisk behandling: Need to know! (Set 2013 februar). Tilgængelig fra: URL: http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedsskrift/2011/biologisk_behandling_need_to_know.htm