

ABSTRACT

Smertestillende og anti-inflammatoriske lægemidler i tandlægepraksis

Artiklen giver en aktuell oversigt over de almindeligste smertestillende og anti-inflammatoriske midler, der ordineres i dansk tandlægepraksis for akutte og kroniske smerter. Det er typisk svage analgetika som paracetamol, non-steroid anti-inflammatorika (NSAID) samt codein og tramadol. Paracetamol, som generelt tolereres godt, er førstevalg ved de fleste tilstande, men det skal bemærkes, at der selv ved beskeden overdosis af stoffet kan optræde livsfarlig forgiftning. NSAID-præparaterne har været populære til odontologisk brug, men indikationerne har ændret sig på grund af øget fokus på gastrointestinal og kardiovaskulær risiko specielt ved længerevarende brug. De er fortsat relevante, men fortrinsvis til kortvarig brug i lavest mulige dosis. Codein og tramadol kan undtagelsesvist ordineres som supplement og under hensyntagen til, at de er potentielt afhængighedsskabende. Bivirkninger, interaktioner og kontraindikationer ved anvendelsen af lægemidlerne beskrives ud fra den aktuelle, dokumenterede information, og der gives relevante internetadresser til fortsat opdatering.

Smertestillende og antiinflammatoriske lægemidler i tandlægepraksis

Merete Bakke, lektor, specialisttandlækare, dr. et lic.odont., Sektionen for Oral Medicin, Klinisk Oral Fysiologi, Oral Patologi & Anatomi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Lars Bjørndal, lektor, ph.d., dr.odont., Sektionen for Cariologi, Endodonti, Pæodonti og Klinisk Genetik, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Signe Hancock Dolleris, læge, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Birgitte Ulsøe Nygaard, læge, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Mette Marcussen, specialtandlæge, ph.d.-studerende, Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Aalborg Universitetshospital

Patienter henvender sig tit til tandlægen på grund af smerter, som opstår eller forværres af mekaniske påvirkninger under tygning eller kan provokeres ved kemiske eller termiske påvirkninger af tænderne. Smerterne kan være akutte, anfaldsvise og lokaliseret til tænderne og deres støtteapparat som pulpale, periapikale og parodontale smerter. Smerterne kan også være mere vedvarende eller kroniske, lokaliseret til tænder, tyggemuskler, kæbeled og mundslimhinde. Endvidere kan smerterne være af neuropatisk karakter. Når smertens årsag er lokaliseret, kan smerterne i bedste fald elimineres ved forskellige odontologiske behandlingsprocedurer. Samtidig kan tandlægens indgreb i sig selv påføre patienterne smerter og medføre kortvarige postoperative smerter efter cariesoperative indgreb og endodontisk behandling eller kirurgiske indgreb som fjernelse af visdomstænder og implantatindsættelse. Der kan derfor være behov for smertestillende lægemidler i en lang række tilfælde.

Ofte tager patienterne håndkøbsmedicin mod smerterne med skiftende doser og intervaller, men generelt opnås den bedste smertedækning ved hyppige eller konstante smerter ved at tage medicinen med regelmæssige mellemrum, så der opnås "steady state". Derved er risikoen for gennembrudssmerter lavere, og patienten kan klare sig med mindre medicin. Ved ordination af analgetika og antiinflammatoriske præparater må der tages hensyn til patientens ge-

EMNEORD

Codeine;
dentistry;
anti-inflammatory agents,
non-steroidal;
paracetamol;
tramadol



Faktaboks 1

Patientgrupper med tilstande, der kræver øget forsigtighed og opmærksomhed ved anvendelse af smertestillende og antiinflammatoriske lægemidler på grund af risiko for bivirkninger eller interaktioner med vanlig medicin, og som i visse tilfælde indebærer kontraindikation.

Der henvises til evt. anbefalinger for behandling med de enkelte lægemidler til de omtalte patientgrupper på www.pro.medicin.dk, ligesom det anbefales, at man eventuelt kontakter patientens læge eller relevant behandler med henblik på rådgivning ved:

- Børn og ældre
- Gravide og ammende kvinder
- Personer med større regelmæssigt alkoholforbrug (-misbrug)
- Patienter med lever- eller nyresygdom
- Patienter med alvorlige sygdomme eller kroniske tilstande (cancer, kardio-vaskulær sygdom, diabetes mellitus, epilepsi, inflammatoriske tarmsygdomme, astma/KOL mv.)
- Patienter, der i forvejen behandles med flere lægemidler (polyfarmaci)

Faktaboks 2

Væsentlige internetadresser til brug ved ordination af lægemidler:

Dansk Lægemiddel Information (Lægemiddelindustriforeningen)	http://pro.medicin.dk/
Institut for Rationel Farmakoterapi (tilknyttet Sundhedsstyrelsen)	http://irf.dk
Lægehåndbogen (Danske Regioner)	http://laegehaandbogen.dk/legemidler
Interaktionsdatabasen (Lægemiddelstyrelsen)	http://www.interaktionsdatabasen.dk
Produktresuméer for humane lægemidler (Lægemiddelstyrelsen)	http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/View/Collection-96
The Cochrane Library (oplysninger om gavnlige og skadelige virkninger af behandlinger og forebyggelse)	http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html

nerelle helbredstilstand og vanlige medicin, herunder eventuel håndkøbsmedicin og naturlægemidler, og behandlingen bør generelt pågå i kortest mulige tid med laveste effektive dosis og følges op med vurdering af effekt, mulige bivirkninger og behov for fortsat behandling eller seponering. Da brugen af lægemidler som regel er kortvarig i tandlægepraksis, skal risikoen ved anvendelsen også vurderes afhængigt af behandlingsvarigheden, idet hyppigheden af bivirkninger ved fx non-steroide anti-inflammatorika (NSAID) øges med varigheden af anvendelsen og med dosis. Ved tvivlstilfælde anbefales det at kontakte patientens læge eller relevant behandler for rådgivning for at undgå bivirkninger eller interaktioner i forbindelse med farmakoterapi af særlige patientgrupper som fx børn, gravide, ammende og personer med alvorlige, generelle sygdomme (Faktaboks 1).

Almindelige lægemidler anvendt til smertebehandling i tandlægepraksis

Det er typisk svage analgetika i form af paracetamol, acetylsalicylsyre (ASA), NSAID eller codein og tramadol, der ordineres. Paracetamol anbefales og anvendes hyppigst, hvorimod ASA ge-

nerelt bør undgås på grund af øget risiko for blødning og gastro-intestinale bivirkninger.

NSAID-præparater er og har været populære, formodentlig fordi mange tand- og kæbesmerter har inflammatorisk baggrund, og NSAID derfor i nogle tilfælde er mere effektive overfor disse smerter end andre smertestillende præparater (1). Ifølge nyere anbefalinger fra Institut for Rationel Farmakoterapi (Faktaboks 2) bør der vises større tilbageholdenhed over for ordination af NSAID-præparater på grund af gastro-intestinal og kardiovaskulær risiko. De har derfor ikke nogen generel plads i langvarig og kronisk smertebehandling. Kortvarig NSAID-behandling med lav dosis kan dog stadig være relevant ved smerter med inflammation (Faktaboks 3), men ofte vil der være lige så god effekt af paracetamol. Ved behov for NSAID anbefales ibuprofen som førstevalg på grund af relativt lav blødnings- og kardiovaskulær risiko i forhold til andre NSAID-præparater. Er der ikke tilstrækkelig effekt af paracetamol alene, og tåler patienten ikke NSAID, kan paracetamol eventuelt suppleres med codein eller tramadol under hensyntagen til disse stoffers bivirkningsprofiler. Man bør imidlertid være opmærksom på, at codein og især

Faktaboks 3

Forslag til peroral dosering af primære analgetika i tandlægepraksis

Som udgangspunkt bør man altid anvende lavest mulig dosis i kortest mulig tid og med regelmæssig vurdering af effekt, bivirkninger og fortsat indikation for behandling. Det skal bemærkes, at alle doser er angivet for normalvægtige voksne. Doser for børn kan findes på Dansk Lægemiddel Information (www.pro.medicin.dk):

Præparat	Anbefalet daglig startdosis	Maksimal dosis
Paracetamol	(0,5) -1 g 3-4 gange dgl.	Højest 4 g i døgnet
Ibuprofen	400 mg 3 gange dgl.	Kan ved manglende effekt hos patienter uden øget risiko for kardiovaskulær sygdom og gastro-intestinale komplikationer forsøges øget kortvarigt til 600 mg 3 gange dgl. under observation for bivirkninger og effekt
Naproxen (til patienter med kardiovaskulær sygdom, hvor NSAID-behandling ikke kan undgås)	250 mg 2 gange dgl.	250 mg 2 gange dgl.
Codein (primært i kombination med paracetamol)	25 mg 3-4 gange dgl.	50 mg højest 4 gange dgl.
Tramadol (primært i kombination med paracetamol)	50 mg 3-4 gange dgl.	100 mg højest 4 gange dgl.

tramadol er potentielt afhængighedsskabende. Det anbefales derfor, at begge præparater kun anvendes undtagelsesvis.

Der kan endvidere være behov for sekundære analgetika såsom antiepileptika og antidepressiva ved kroniske neuropatiske smerter, men på grund af varigheden af behandlingen i disse tilfælde og risikoen for bivirkninger bør denne type behandling primært varetages i lægeligt regi eller i tværfaglige smertecentre. Endelig kan behandling med anti-inflammatorika i form af intraartikulære injektioner af glukokortikoid eller hyaluronsyre være aktuelt ved smertevoldende kæbeledslidelser, men bør primært udføres i hospitals- og universitetsregi eller i specialiseret praksis.

Nedenstående omtales typiske indikationer og præparater til ordination i tandlægepraksis med angivelse af virkemåde, evidens, bivirkninger, kontraindikationer og forsigtighedsregler. Doser, interaktioner og patientgrupper med særlig risiko fremgår af Faktaboks 1 og 3 samt Tabel 1-3. Tabellerne over interaktioner mellem de omtalte præparater og andre lægemidler er baseret primært på oplysninger fra Dansk Lægemiddel Information (www.pro.medicin.dk), udvalgte produktresuméer for de omtalte smertestillende præparater og Interaktionsdatabasen. Der henvises til disse kilder for uddybende oplysninger (Faktaboks 2). Der tages forbehold for, at der kan forekomme potentielle interaktioner, der ikke fremgår af tabellerne. Ved behov for yderligere information henvises ud over de anførte referencer til Faktaboks 2 med relevante internetadresser, som forfatterne har benyttet sammen med lærebøgerne "Basal og klinisk farmakologi" af Kampmann, Brøsen og Simonsen

(4. udgave, FADL's Forlag 2010) og "Praktisk klinisk smertebehandling" af Jensen og Sjøgren (5. udgave, Munksgaard 2009).

Indikationer for farmakologisk smertebehandling i tandlægepraksis

Tandsmerter

Tandsmerter i forbindelse med pulpasygdomme og deres lokale følgesygdomme vil i langt de fleste tilfælde være inflammatoriske forårsaget af caries, traume, infraktion eller infektion i rodkanalsystemet, hvor relevante behandlingsprocedurer oftest vil medføre smertelindring (2,3). Behov for supplerende farmakologisk behandling vil afhænge af smerteniveau, og af om smerten er til stede præoperativt eller opstået i relation til endodontisk behandling. Med vital pulpa eller ved irreversibel pulpitis efter "nød"-pulpotomi eller pulpektomi foregår supplerende smerte-behandling som hovedregel med analgetika eller anti-inflammatorika (paracetamol eller ibuprofen; Faktaboks 3), mens antibiotika ikke kan benyttes til at forebygge og lindre smerter (4). Kombinationen af irreversibel pulpitis og akut apikal parodontitis kan ligeledes medføre kraftige smerter med ekstrem følsomhed overfor både termiske og mekaniske stimuli, også postoperativt (5). Udover pulpotomi eller pulpektomi aflastes tanden, og der kan gives ibuprofen i den postoperative periode. Den første dosis tages, mens lokalbedøvelsen stadig virker (6,7). Hvis ibuprofen ikke kan tolereres, og der ikke er tilstrækkelig effekt af paracetamol alene, kan det overvejes at ordinere codein eller tramadol sammen med paracetamol (Faktaboks 3). Er der nekrose af pulpa uden tegn på apikal parodon-



titis, vil konventionel kanalbehandling sammen med analgetika give en drastisk smertereduktion postoperativt (8). Kombinationsbehandling med ibuprofen og paracetamol vil undertiden også kunne lindre de moderate til svære smerter ved en akut apikal parodontitis med eller uden hævelse (7). Kun hvis patientens almentilstand er forværret i forbindelse hermed, vil en indledende antibiotisk behandling være indiceret (9), og den vil i denne situation samtidig være smertelindrende. Et konkret behandlingstilfælde kunne være en akut apikal parodontitis i tilknytning til en tidligere rodbehandlet tand.

Dento-alveolære kirurgiske indgreb

Dento-alveolære kirurgiske indgreb som fjernelse af retinerede tænder, apicektomi, implantatindsættelse, knoglerekonstruktive procedurer samt parodontalkirurgi og slimhindeplastik må nødvendigvis medføre større eller mindre vævsskade og dermed et inflammatorisk respons. Håndtering af patientens smerte forårsaget af et oralkirurgisk indgreb er derfor en vigtig del af behandlingen. Smerteprofylakse kan eventuelt begynde allerede før det operative indgreb ved én time præoperativt at give paracetamol i kombination med ibuprofen, codein eller tramadol (Faktaboks 3). Kombinationen af to smertestillende præparater med hver sit virkningsspektrum har i nogle undersøgelser vist at give bedre smertelindring i forhold til et enkelt præparat (10). Postoperativt anvendes alt efter indgrebets omfang smertebehandling i fast dosis i form af paracetamol eventuelt suppleret med ibuprofen i 2-4 dage eller vice versa (11), alternativt paracetamol kombineret med codein eller tramadol. Langtidsvirkende lokalanalgetika som bupivacain med adrenalin kan anvendes for at opnå længerevarende postoperativ smertefrihed (12). Arbejdes i et inficeret operationsfelt, bør patienten, for at undgå postoperative komplikationer i form af infektionsspredning og dermed smerte, præmedicinere

KLINISK RELEVANS

Tandlæger ordinerer relativt få typer smertestillende og antiinflammatoriske præparater i almen tandlægepraksis. For at opnå bedst mulig effekt må tandlæger kende såvel de præcise indikationer for præparaternes anvendelse som deres anbefalede doser og virkningsmekanismer. Endvidere må tandlægen, der ordinerer medicinen, tage hensyn til, at præparaterne potentielt kan have alvorlige bivirkninger. De kan interagere med

patientens vanlige medicin og i visse tilfælde være kontraindicerede. Patienterne bruger oftest de smertestillende og antiinflammatoriske præparater kortvarigt, men risikoen for bivirkninger øges med behandlingsvarighed og dosis, fx når det vedrører brugen af non-steroide antiinflammatorika (NSAID). Derfor må tandlægen vurdere anvendelsen af de specifikke præparater afhængigt af behandlingsvarigheden.

res med antibiotika (8). Kan patientens postoperative smerter ikke behandles sufficient på ovennævnte medicinering, bør der rejses mistanke om infektion, og en korrekt antibiotisk behandling kan i sig selv være smertelindrende (8). Glukokortikoid anvendes i et vist omfang ud fra ønsket om at reducere postoperativ hævelse, trismus, smerte og analgetikaforbrug (10,13-15). Såfremt glukokortikoid anvendes, er det foreslået, at der gives methylprednisolon 32 mg en time før operation samt 16 mg om morgenen og 16 mg om aftenen dagen efter operationen (11).

Interaktioner vedrørende paracetamol (PCM)

Lægemiddel	Konsekvens af interaktion
Warfarin, phenprocoumon (blodfortyndende behandling)	Øget blodfortyndende effekt ved regelmæssigt PCM indtag > 5 dage
Enzyminducerende stoffer fx fenytoin, carbamazepin (antiepileptika)	Øget risiko for levertoksicitet – dagligt indtag af PCM bør undgås
Isoniazid (antibiotikum)	Øget risiko for levertoksicitet – dagligt indtag af PCM bør undgås
Probenecid (mod arthrititis urica)	Nedsat udskillelse af PCM – dosisreduktion af PCM kan være relevant
Colestyramin (bl.a. kolesterolsænkende)	Nedsat optag af PCM – bør administreres forskudt
Lamotrigin (antiepileptika)	Nedsat plasmakoncentration af lamotrigin – hos særligt følsomme epileptikere potentiel øget risiko for krampeanfald

Tabel 1. Mulige interaktioner mellem paracetamol (PCM) og andre lægemidler.

Table 1. Possible interactions between paracetamol/acetaminophen (PCM) and other pharmaceutical drugs.

Interaktioner vedrørende ibuprofen og naproxen

Lægemiddel	Konsekvens af interaktion
Andre NSAID-præparater incl. acetylsalicylsyre (ASA)	Mulig additiv effekt og øget risiko for bivirkninger – kombinationen bør undgås
Methotrexat-behandling, primært i høje doser (cytostatikum, bruges bl.a. ved autoimmune tilstande som leddegigt)	Øget risiko for methotrexat-toksicitet – kombinationen bør undgås
Lithium (middel mod mani)	Øget risiko for lithium-toksicitet pga. nedsat renal udskillelse – kombinationen bør undgås
Alendronsyre og formentlig også de øvrige bisfosfonater (osteoporosemidler)	Væsentlig øget risiko for gastro-intestinal (GI) blødning og ulcus ved samtidig behandling med naproxen og formentlig også ved andre NSAID – kombinationen bør undgås
Blodfortyndende medicin fx AK-midler som warfarin, trombocythæmmende midler mv. samt kortikosteroider og SSRI (antidepressiva)	Øget risiko for blødning, herunder fra GI-kanalen – der bør udvises stor forsigtighed ved kombinationen. Hvis NSAID-behandling ikke kan undgås, kan suppleres med protonpump hæmmer (PPI). Ved marevan/phenprocoumon evt. øget kontrol af INR og af blødningstiden
Ginkgo biloba (naturlægemiddel)	Øget risiko for blødning
Digoxin (hjertemedicin)	Øget risiko for digoxin-bivirkninger og intoksikation pga. nedsat renal udskillelse
Alkohol, større (regelmæssigt) indtag	Øget risiko for GI-blødning
ACE-hæmmere, angiotensin-II-antagonister (antihypertensiva) eller diuretika	Øget risiko for nyreskader/-påvirkning
Antihypertensiva inkl. diuretika (bl.a. ACE-hæmmere, angiotensin-II-antagonister, visse betablokkere, hydrochlorthiazid og furosemid)	Risiko for nedsat antihypertensiv/diuretisk effekt, evt. behov for jævnlig kontrol af kaliumniveau i blodet
Immunsuppressiva fx tacrolimus og ciclosporin	Øget risiko for nyretoksicitet
Colestyramin (bl.a. kolesterolsænkende)	Påvirket omsætning af NSAID – bør gives 4 timer før colestyramin
Probenecid (mod arthritis urica)	Kan øge koncentration af naproxen – naproxen-dosis bør halveres
Fluconazol, voriconazol (svampemidler)	Risiko for øget plasmakoncentration af ibuprofen – overvej dosisreduktion af ibuprofen, obs. for bivirkninger
Gemfibrozil (middel mod hypertriglyceridæmi)	Risiko for øget plasmakoncentration af ibuprofen – overvej dosisreduktion af ibuprofen, obs. for bivirkninger
Magnesium	Øget risiko for ventrikel irritation ved kombination med ibuprofen

Tabel 2. Mulige interaktioner mellem ibuprofen og naproxen og andre lægemidler.*Table 2. Possible interactions between ibuprofen and naproxen and other pharmaceutical drugs.***Interaktioner vedrørende codein**

Lægemiddel	Konsekvens af interaktion
Alkohol, beroligende medicin og sovemedicin	Risiko for forstærket sedativ virkning
CYP2D6-hæmmere (visse antipsykotika, antidepressiva (især fluoxetin og paroxetin), antiarytmika, betablokkere mv.)	Potentielt nedsat analgetisk effekt
Rifampicin (antibiotikum)	Potentielt nedsat analgetisk effekt

Tabel 3A. Mulige interaktioner mellem codein og andre lægemidler.*Table 3A. Possible interactions between codeine and other pharmaceutical drugs.*

Interaktioner vedrørende tramadol

Lægemiddel	Konsekvens af interaktion
Alkohol, beroligende medicin inkl. sovemedicin, sederende psykofarmaka	Risiko for forstærket sedativ virkning
CYP2D6-hæmmere (visse antipsykotika, antidepressiva (især fluoxetin og paroxetin), antiarytmika, betablokkere mv.)	Potentielt nedsat analgetisk effekt
Enzyminducerende stoffer fx carbamazepin (antiepileptikum)	Potentielt nedsat analgetisk effekt
Antidepressiva, olanzapin (antipsykotikum), triptaner (migrænemidler)	Risiko for serotonergt syndrom
Stoffer, der sænker krampetærsklen (bl.a. antidepressiva, antipsykotika, bupropion (middel til rygeafvænning))	Øget risiko for kramper
Warfarin, phenprocoumon (blodfortyndende behandling)	Risiko for kraftig stigning i INR (International Normalized Ratio, koagulationfaktor)
CYP3A4-hæmmere (bl.a. ketoconazol, itraconazol, fluconazol (svampemidler), clarithromycin, erythromycin (antibiotika))	Potentiel risiko for øget plasmakoncentration af tramadol og dets aktive metabolit
MAO-hæmmere (antidepressiva, antiparkinson-midler)	Kontraindiceret – der bør gå min. 14 dage mellem administration af de to præparater

Tabel 3B. Mulige interaktioner mellem tramadol og andre lægemidler.

Table 3B. Possible interactions between tramadol and other pharmaceutical drugs.

Temporomandibulære funktionsforstyrrelser eller dysfunktion

Temporomandibulære funktionsforstyrrelser eller dysfunktion (TMD) omfatter en række afvigende eller patologiske tilstande i tyggemusklér og kæbeled, hvor fællesnævneren er oro-faciale smerter og hæmmet kæbefunktion (16). Det er særlig kæbeledsartrosen, der er smertevoldende, specielt i den akutte fase. Der er ingen kausal behandling for smerterne, men det naturlige forløb er som regel gunstigt, selvom tilstanden kan være langvarig. Paracetamol kan tages efter behov, p.n., både for kæbeleds- og tyggemuskel- og hovedpinesmerter eller evt. som fast ordination. Er den analgetiske effekt for kæbeledssmerterne ikke tilstrækkelig, kan der suppleres kortvarigt med codein eller i stedet ordineres en 3-4 ugers "kur" med ibuprofen (Faktaboks 3). Effekten heraf bør revurderes undervejs, ligesom man bør være opmærksom på den øgede risiko for bivirkninger, herunder alvorlige gastrointestinale komplikationer, ved længerevarende behandling. Ibuprofen som gel til lokal anvendelse kan i et vist omfang penetrere huden over kæbeled og tyggemusklér, men virkningen på kroniske TMD-smerter er endnu usikker (17,18). For forholdsregler i forbindelse med evt. brug heraf henvises til www.pro.medicin.dk. For kæbeledsartrose tages undertiden glucosamin efter ordination eller på eget initiativ, men effekten er usikker (19,20).

Virkemåde, evidens, bivirkninger, kontraindikationer og forsigtighedsregler ved lægemidlerne

Paracetamol

Paracetamol har analgetisk og antipyretisk effekt og antages overvejende at udøve sin virkning centralt i nervesystemet.

Voksensdoser for peroral behandling med paracetamol fremgår af Faktaboks 3. Virkningsvarigheden er 4-6 timer ved den anbefalede dosis på 0,5-1 g (Faktaboks 3).

Generelt er paracetamol veltoleret og derfor førstevalg i de fleste tilfælde. I terapeutiske doser hos i øvrigt raske personer ses kun sjældent bivirkninger. Urticaria og forhøjede levertransaminaser ses i sjældne tilfælde, mens allergi og påvirkning af det hvide blodbillede (trombocytopeni og agranulocytose) er meget sjældne bivirkninger. Ved tilsigtet eller utilsigtet indtagelse af selv en beskedent overdosis kan der optræde livsfarlige forgiftningssymptomer. Disse ses sædvanligvis først 1-3 døgn efter indtagelsen. Ved overdosering kan leverens kapacitet til inaktivering af den toksiske paracetamolmetabolit (NAPQI) overskrides med risiko for alvorlig levercellenekrose til følge. I tilfælde af intoksikation indlægges patienten til behandling med antidot så hurtigt som muligt efter indtagelse af en overdosis. I sjældne tilfælde kan levertoksicitet også ses ved normale doser. Derfor frarådes vedvarende brug og maksimale doser hos patienter med kronisk alkoholmisbrug/-overforbrug eller svækket ernæringstilstand fx som følge af anoreksi, fejlernæring, kronisk eller malign sygdom, samt ved samtidigt indtag af visse lægemidler (Tabel 1).

Paracetamol har kun få betydende interaktioner (Tabel 1). Brugen af paracetamol er kontraindiceret ved allergi for stoffet samt ved svær nyre- og leverinsufficiens. Ved påvirket leverfunktion skal fordele og risici opvejes, og paracetamol bør doseres med forsigtighed (i reduceret dosis og/eller med længere doseringsintervaller), ligesom forsigtighed bør udvises ved på-

virket nyrefunktion, ved alkoholmisbrug samt ved patienter med svækket ernæringstilstand (se ovenfor). Paracetamol kan om nødvendigt anvendes til børn, gravide og ammende.

NSAID (ibuprofen, naproxen)

Disse lægemidler har moderat antiinflammatorisk, antipyretisk og analgetisk effekt. De modvirker prostaglandins sensibiliserende effekt på nociceptorerne ved at mindske prostaglandinsyntesen via hæmning af enzymet cyklooxygenase (COX) og interfererer med en række mediatorer i den inflammatoriske proces. Endvidere reducerer de smerterelateret neuronal aktivitet i CNS.

Som ovenfor anført anbefales ibuprofen generelt som førstevalg i forhold til andre NSAID-præparater på grund af relativt lav blødnings- og kardiovaskulær risiko, mens naproxen i lav dosis kan anvendes kortvarigt til patienter med hjerte-kar-sygdom, hvor NSAID-behandling ikke helt kan undgås. Voksensdoser for peroral behandling med ibuprofen og naproxen fremgår af Faktaboks 3. En dosis på 400 mg ibuprofen har en virkningsvarighed på 4-8 timer. Peroral ibuprofen er et effektivt smertestillende præparat ved postoperative smerter. Ved dentale indgreb er der dokumenteret øget effekt i relation til øget dosis (21), hvorfor man ved manglende effekt af 400 mg efter pulpale indgreb til patienter uden øget risiko for kardiovaskulær sygdom og gastrointestinale komplikationer kortvarigt kan forsøge 600 mg under hensyntagen til bivirkninger, patientens generelle tilstand og vanligt medicinforbrug (Faktaboks 3). Peroral ibuprofen har en vis effekt på kæbeledsartrose (19), mens lokalbehandling med ibuprofen gel og andre NSAID-præparater til udvortes brug synes at kunne give en vis lindring ved akutte muskuloskeletale tilstande uden systemiske påvirkninger (17,22).

NSAID-præparater kan medføre flere alvorlige kardiovaskulære, gastrointestinale og renale bivirkninger. De kardiovaskulære bivirkninger omfatter bl.a. ødeme, hypertension og hjerteinsufficiens, ligesom flere studier har vist, at COX-2-hæmmere samt flere non-selektive NSAID-præparater øger risikoen for akut myokardieinfarkt og apopleksi (23,24). Risikoen synes relateret til dosis og behandlingsvarighed samt til eksisterende kardiovaskulær sygdom (CVD) og disponerende faktorer her til. Generelt frarådes NSAID-behandling helt til patienter med erkendt CVD, og langtidsbehandling og høje doser bør undgås til patienter med risiko for CVD fx ved diabetes, hypertension, hyperlipidæmi eller rygning. Hos hjerteriske synes naproxen (uafhængig af dosis) og ibuprofen i doser på højst 1.200 mg dgl. ikke at medføre øget risiko for arteriel trombose eller død. Det tyder ligeledes på, at behandling med NSAID kan medføre en øget risiko for venøse tromboembolier (25).

Gastrointestinale (GI) bivirkninger som kvalme, opkast, dyspepsi, mavesmerter, diarré og obstipation kan ses ved alle NSAID-præparater, ligesom der også er risiko for mere alvorlige GI-komplikationer som blødning, ulcus og perforation. Risikoen for alvorlige GI-komplikationer er højere hos ældre (> 65 år), ved tidligere ulcussygdom, ved svær systemsygdom og ved samtidig behandling med visse andre lægemidler, herunder glukokorti-

koid- og AK-behandling (Tabel 2). Hvis behandling med NSAID ikke kan undgås til disse patienter, anbefales derfor supplerende behandling med protonpump hæmmere for at beskytte slimhinden i mave-tarm-kanalen (se www.pro.medicin.dk). Dette kan eventuelt ordineres via egen læge. Risikoen for GI-blødning er dosisafhængig og varierer mellem præparaterne. Risikoen for GI-blødning er højere ved naproxen end ved ibuprofen (23,26).

Renale bivirkninger ved brug af NSAID-præparater omfatter elektrolytforstyrrelser og aftagende nyrefunktion eller nyresvigt, som især ses hos patienter med kronisk nyresygdom eller lever- og hjerteinsufficiens. Risikoen for nyreskader øges ved samtidig brug af angiotensin convertende enzyme (ACE)-hæmmere eller angiotensin-II-antagonister (antihypertensiva).

Der har været rejst mistanke om, at NSAID kan have hæmmende effekt på knogledannelse og knoglehelning afhængigt af dosis og behandlingsvarighed. Det er dog usikkert, om dette er gældende for det kranio-faciale område (27). Øvrige bivirkninger til NSAID-behandling kan bl.a. være træthed, hovedpine, svimmelhed, hududslæt, tinnitus og allergiske reaktioner samt hos især ældre patienter konfusion og kognitiv dysfunktion.

NSAID-præparater interagerer med mange andre lægemidler. De fleste interaktioner har relation til NSAID's trombocythæmmende og gastrointestinale virkninger samt til reduktion af nyrefunktionen (Tabel 2). Brug af NSAID-præparater er kontraindiceret ved nuværende eller tidligere GI-blødning, ulcus eller perforation og ved tidligere astma eller allergiske reaktioner udløst af NSAID- og ASA-behandling. De er ligeledes kontraindiceret ved alvorlig hjerte-, lever- og nyreinsufficiens, inflammatorisk tarmsygdom (colitis ulcerosa, Mb. Crohn), svær hypertension, tilstande med risiko for øget blødningstendens og i graviditets tredje trimester. NSAID kan forårsage bronkospasme og bør derfor benyttes med forsigtighed til astmatikere. Generelt skal NSAID anvendes med forsigtighed eller så vidt muligt undgås i forbindelse med kardiovaskulære risikofaktorer og med de øvrige tilstande, der er nævnt i Faktaboks 1, herunder bør de ikke benyttes til børn, gravide og ammende, ligesom NSAID-behandling kan reducere fertiliteten, hvorfor anvendelse frarådes til kvinder med ønske om opnåelse af graviditet.

Svage opioider (codein, tramadol)

Codein og tramadol har både en hostestillende og en analgetisk virkning. Voksensdoser for peroral behandling fremgår af Faktaboks 3. I Danmark anvendes codein oftest i kombination med ASA eller paracetamol. Det er et "prodrug", da virkningen alene synes at være forårsaget af morfin dannet ved O-demetilering af codein. Den farmakologiske effekt er et resultat af binding til opioidreceptorer i centralnervesystemet (CNS) og starter inden for en time og varer i op til seks timer. Virkningsmekanismen for tramadol er opioideffekt kombineret med en hæmning af genoptaget af noradrenalin og serotonin i CNS, hvilket er af central betydning for den analgetiske effekt. Den analgetiske effekt er maksimal efter ca. to timer og varer op til seks timer.

Ved anvendelse af opioider angiver patienterne ofte, at de efter indtagelse stadig kan erkende smerten, men at den ikke længere er så ubehagelig. Både codein og tramadol omsættes i leveren via cytochrom P450 2D6 (CYP2D6). Op til 10 % af befolkningen mangler dette enzym ("poor metabolizers"), hvorfor de ikke vil have effekt af codein og ingen eller svækket effekt af tramadol.

Blandt de almindelige og meget almindelige bivirkninger ses bl.a. kvalme, opkast, svimmelhed og dødsighed. Hos især ældre patienter er der risiko for konfusion. Sedation ses især i starten af behandlingen og svinder ofte efter nogle dage ved regelmæssigt indtag af opioider, men kan være intermitterende, hvis doserne tages efter behov. Alle opioider giver tendens til obstipation, især meget udtalt for codein, hvorfor patienter i fast behandling med opioider samtidig bør behandles med afføringsmidler. Ligeledes kan respirationsdepression ses ved opioidbehandling, især i starten af behandlingen og ved høje doser. Selvom længere anvendelse vil være meget sjælden indenfor odontologi, skal det nævnes, at eufori kan forekomme, og fysisk afhængighed kan ses ved brug over 2-4 uger, selvom risikoen er ringe ved de svage opioider. Ved alle opioider tilrådes forsigtighed ved bilkørsel og betjening af maskiner (præparaterne er mærket med rød advarselstrekant). Afhængigt af præparat og dosis er der ikke nødvendigvis forbud mod at føre bil, medmindre patienten påvirkes kognitivt af behandlingen eller oplever anden klinisk relevant påvirkning, samt hvis præparaterne kombineres med andre medikamenter, der kan nedsætte opmærksomhed, reaktionsevne eller kritisk sans. Det vil oftest være nødvendigt med kørselspause, men det må bero på en konkret klinisk vurdering. Det påhviler den ordinerende tandlæge at vurdere den pågældende patient og situation samt at informere patienten om kørselsreglerne.

For potentielle interaktioner mellem codein eller tramadol og evt. vanlig medicin henvises til Tabel 3A og B. Behandling med tramadol er kontraindiceret ved allergi overfor stoffet, ved samtidig eller nylig behandling med monoaminoxidase (MAO)-hæmmere, ved svær lever- eller nyreinsufficiens samt ved epilepsi eller kramperetendens. Behandling med codein er ligeledes kontraindiceret ved allergi. Både codein og tramadol bør undgås ved nedsat lever-, nyre- og lungefunktion, herunder ved respirationsinsufficiens, astma, KOL (Kronisk Obstruktiv Lungesygdom) og hoste med sekretion samt ved tidligere medicinmisbrug. Forsigtighed bør også udvises ved behandling af de fleste af de øvrige grupper nævnt i Faktaboks 1, herunder ved ældre. Codein og tramadol bør ikke benyttes til børn, gravide og ammende.

Glukokortikoid (methylprednisolon) til peroral behandling peroperativt

Glukokortikoid er et naturligt forekommende steroidhormon syntetiseret i den adrenale cortex. Glukokortikoids evne til at opregulere ekspressionen af antiinflammatoriske proteiner og nedregulere proinflammatoriske proteiner har dannet grundlag for at anvende stoffet til at dæmpe det inflammatoriske respons i forbindelse med kirurgiske indgreb. Den kliniske evidens for

at anvende stoffet ved dento-alveolær kirurgi er dog ikke entydig (13,14,15). En meta-analyse af 12 prospektive, dobbeltblinde studier bedømte effekten på trismus, hævelse og smerte og analgetikaforbrug, og kun trismus var signifikant formindsket (13). Der var derimod ingen signifikant forskel i smerteoplevelse eller forbrug af smertestillende medicin postoperativt. En nyere meta-analyse kommer til samme resultat, nemlig markant forbedring af trismus. Samtidig konkluderes, at præoperativ og parenteral administration giver bedre effekt end peroral og postoperativ administration (15).

Bivirkningerne er normalt reversible, og ved kortvarig behandling med totaldosis på 64 mg methylprednisolon i løbet af 24 timer (peroperativt) er risikoen for udvikling af bivirkninger minimal. Ved længerevarende og/eller gentagne behandlinger med glukokortikoider er risikoen for udvikling af vanlige systemiske bivirkninger større, ligesom udvikling af binyrebarkinsufficiens må have in mente. Glukokortikoider kan øge modtagelighed for infektioner og maskere tegn på infektioner. Lægemedlet bør undgås hos patienter med Cushings sygdom, systemiske svampeinfektioner, aktiv tuberkulose, allergi og/eller intolerance overfor methylprednisolon. For patienter med diabetes kan en højere insulindosis være påkrævet ved pågående behandling med methylprednisolon. Glukokortikoider bør desuden anvendes med forsigtighed hos patienter med hypopigt forekommende lidelser som forhøjet blodtryk, hjertesvigt, mavesår, nyresvigt, osteoporose og psykiske lidelser samt hos patienter i behandling med digitalis, antikoagulantia (coumarinderivater) og kaliumudskillende diuretika. Der bør desuden rettes opmærksomhed på risikoen for udvikling af hypokaliæmi og ødem. Glukokortikoidvirkningen øges hos patienter med nedsat stofskifte eller levercirrose. Ud over ovenstående klinisk betydende lægemiddelinteraktioner er der beskrevet mange flere lægemiddelinteraktioner. Disse opstår dog fortrinsvist hos patienter i mere fast behandling med glukokortikoider (se internetadresser i Faktaboks 2).

Glucosamin

Glucosamin indgår i brusens proteoglykaner. Ved osteoartrrose skulle midlet kunne modvirke brusknedbrydningen, men kliniske studier har vist modstridende resultater (28). Samlet må skønnes, at præparatet ingen eller kun beskedent effekt har på smerter ved knæartrose inden for fire ugers behandling, og der er vist en lille statistisk, men næppe klinisk signifikant reduktion i det radiologisk påviste brusktab over tre år. Der synes også kun at være en beskedent effekt på kæbeledet (19). Den usikre virkning har betydning, at der i Danmark ikke længere gives medicintilskud til midlet.

Konklusioner og anbefalinger

Generelt skal behandling med analgetiske og antiinflammatoriske lægemidler foregå med lavest mulig dosis og i kortest mulig tid. Ved hyppige og konstante smerter skal medicinen tages med regelmæssige mellemrum for at undgå gennembruds-

smarter, og effekten på smerten skal følges nøje. Paracetamol bør i de fleste tilfælde være førstevalg til farmakologisk lindring af smerter i tænder, mund og kæber, da præparatet generelt er veltolereret og kun har få bivirkninger. NSAID-præparater er dog fortsat relevante ved kortvarig anvendelse, men brugen bør mindskes og længerevarende indtagelse undgås på grund

af risiko for gastrointestinale og kardiovaskulære bivirkninger. Selvom anvendelsen af lægemidlerne i odontologisk regi sjældent er langvarige, skal der ved ordination tages hensyn til patienternes generelle helbred og vanlige medicin for at mindske muligheden for bivirkninger og interaktioner.

ABSTRACT (ENGLISH)

Analgesic and anti-inflammatory drugs in general dental practice in Denmark

The report gives an overview of the most common analgesic and anti-inflammatory drugs used for acute and chronic pain in dental practice in Denmark. The drugs are typically weak analgesics such as paracetamol/acetaminophen, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), codeine and tramadol. Paracetamol is generally well tolerated and first choice in most conditions, but it is to be noted that even a modest overdose of the drug may result in life-threatening intoxication. The NSAIDs have been popular

for dental use, but the indications for their use have changed because of increased focus on gastrointestinal and cardiovascular risks, especially with long-term use. They are however still relevant for short-term use in low doses. Codeine and tramadol may exceptionally be prescribed for supplementary use, but are potentially addictive. Side effects, interactions and contraindications associated with the use of the drugs are described from current, well-documented sources of information and relevant internet addresses are provided for continued update.

Litteratur

- Dionne RA, Berthold CW. Therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in dentistry. *Crit Rev Oral Biol Med* 2001;12:315-30.
- Bjørndal L, Hørsted Bindslev P. Odontogene smerter. *Tandlægebladet* 2010;114:224-31.
- Bjørndal L, Hørsted Bindslev P. Behandling af akutte pulpale og periapikale smerter. *Tandlægebladet* 2010;114:298-304.
- Keenan JV, Farman AG, Fedorowicz Z et al. Antibiotic use for irreversible pulpitis. *Cochrane Syst Rev* 2005: CD004969.
- Torabinejad M, Walton RE, eds. *Endodontics principles and practice*. 4th ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2009;49-67.
- Breivik EK, Barkvold P, Skovlund E. Combining diclofenac with acetaminophen or acetaminophen-codeine after oral surgery: a randomized, double-blind single-dose study. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:625-35.
- Menhnick KA, Gutmann JL, Regan JD et al. The efficacy of pain control following nonsurgical root canal treatment using ibuprofen or a combination of ibuprofen and acetaminophen in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int Endod J* 2004;37:531-41.
- Fouad AF, Rivera EM, Walton RE. Penicillin as a supplement in resolving the localized acute apical abscess. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:590-5.
- Larsen T, Ciofu O, Moesly B, Kirk-ervang LL, Poulsen AH. Anvendelse af antibiotika i tandlægepraksis. *Tandlægebladet* 2013;117:718-29.
- Collins SL, Edwards J, Moore RE et al. Single dose oral dextropropoxyphene, alone and with paracetamol (acetaminophen), for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD001440.
- Schou S, Nørholt SE, Hillerup S. Smertekontrol efter oral kirurgi. *Tandlægebladet* 2010;114:306-12.
- Hillerup S, Risby C. Lokalanalgesie og sedation. *Tandlægebladet* 2013;117:822-6.
- Markiewicz MR, Brady MF, Ding EL et al. Corticosteroids reduce postoperative morbidity after third molar surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:1881-94.
- Boonsirirath K, Klongnoi B, Sirintawat N et al. Comparative study of the effect of dexamethasone injection and consumption in lower third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41:244-7.
- Herra-Briones FJ, Sanchez EP, Botella CR et al. Update on the use of corticosteroids in third molar surgery: systematic review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; In press.
- Bakke M. Temporomandibulær dysfunktion (TMD) – smerter fra kæbeled og tyggemuskler. *Tandlægebladet* 2010;114:314-20.
- Svensson P, Houe L, Arendt-Nielsen L. Effect of systemic versus topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postexercise jaw-muscle soreness: a placebo-controlled study. *J Orofac Pain* 1997;11:353-62.
- Senye M, Mir CF, Morton S et al. Topical nonsteroidal anti-inflammatory medications for treatment of temporomandibular joint degenerative pain: a systematic review. *J Orofac Pain* 2012;26:26-32.
- de Souza RF, Lovato da Silva CH, Nasser M et al. Interventions for the management of temporomandibular joint osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4: CD007261.
- Cahlin BJ, Dahlström L. No effect of glucosamine sulfate on osteoarthritis in the temporomandibular joints – a randomized, controlled, short-term study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112:760-6.
- Derry C, Derry S, Moore RA et al. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD001548.
- Massey T, Derry S, Moore RA et al. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD007402.
- Ong CK, Seymour RA. An evidence-based update of the use of analgesics in dentistry. *Periodontol* 2000 2008;46:143-64.
- Fosbøl EL, Folke F, Jacobsen S et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs among healthy individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:395-405.
- Schmidt M, Christiansen CF, Horváth-Puhó E et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2011;9:1326-33.
- Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563-6.
- Marcussen M, Rasmussen S. Non-steroid anti-inflammatoriske præparaters påvirkning af knoglehelning. *Tandlægebladet* 2011;115:902-7.
- Henrotin Y, Mobasheri A, Marty M. Is there any scientific evidence for the use of glucosamine in the management of human osteoarthritis? *Arthritis Res Ther* 2012;14:201.



Dokumenteret efteruddannelse:

Optjen point med Tandlægebladet

I forbindelse med dokumenteret efteruddannelse har Tandlægeforeningens erhvervsaktive medlemmer mulighed for ved hjælp af en selvtest at dokumentere, at de har sat sig ind i faglig-videnskabelige artikler, bragt i Tandlægebladet.

Selvtestene bringes i forbindelse med originalartikler og oversigtsartikler. De består af tre spørgsmål, som dækker artiklens faglige indhold. Hvert spørgsmål har tre svarmuligheder, hvoraf **der er et korrekt svar pr. opgave**. Besvares selvtesten korrekt (alle svar er rigtige), opnås 1 point svarende til en times efteruddannelse.

Hvordan gør jeg?

Gå ind på Tandlægebladets webside Tandlaegebladet.dk. På forsiden til højre finder du boksen "Selvtest", hvor du kan logge ind med dine koder til Tdlnet.dk. Herefter gennemføres selvtesten ved afkrydsning i svarrubrikkerne. Det er muligt at gentage selvtesten, indtil den er bestået.

For at overføre 1 point til dine efteruddannelsesaktiviteter **skal du selv indberette dem på Tdlnet.dk**. Klik på banneret med overskriften "Klik her for at registrere dine eksterne kurser" på forsiden af Tdlnet.dk. Du kan også gå ind på Efteruddannelsens sider og vælge menupunktet Kurser > Mine kurser.

For at registrere selvtesten korrekt skal du under "Kursusnavn" skrive "Selvtest" og evt. bladnummer fx "Selvtest TB15". Under "Kursusdato" vælger du dags dato, og under "Kursusansvarlig" skriver du Tandlægebladet. Til slut anfører du 1 point. Slut med at trykke "Gem".

Selvtest for artiklen:

Smertestillende og antiinflammatoriske lægemidler i tandlægepraksis.

Tandlægebladet 2013;117:812-20.

Spørgsmål 1.

Ibuprofen frarådes generelt til:

Svar A. Patienter med kardiovaskulær sygdom.

Svar B. Kortvarig brug med lav dosis.

Svar C. Smertebehandling ved endodontisk behandling.

Spørgsmål 2.

Paracetamol er kontraindiceret ved:

Svar A. Nyre- og leverinsufficiens.

Svar B. Graviditet.

Svar C. Samtidig indtagelse af NSAID.

Spørgsmål 3.

Hvilken type smertestillende lægemiddel anbefales generelt som førstevalg?

Svar A. NSAID.

Svar B. Paracetamol.

Svar C. Tramadol.



Tag testen på din smartphone!

Som noget nyt kan du nu tage testen på din smartphone. Scan QR-koden eller indtast Selvtest.tandlaegebladet.dk i browseren.

