

## ABSTRACT

## Botulinum toxin – et lægemiddel af potentiel interesse for tandlæger

Anvendelsen af botulinum toxin (BTX) er i de senere år øget betydeligt, ikke mindst på grund af stigende kosmetisk brug. BTX hæmmer frigørelsen af acetylcholin fra kolinerge nerveender. Den nedsatte afgivelse af disse stoffer reducerer signalerne fra nervesystemet til muskler eller kirtler, således at muskelkontraktion og sekretion mindskes. Generelle indikationer for medicinsk, ikke-kosmetisk behandling med BTX er blefarospasmer, hemifaciale spasmer, torticollis, dystoni, dysfoni, fokal spasticitet som følge af cerebral parese og slagtilfælde, svær hyperhidrose samt senest analfissurer og overaktiv urinblære. Der er også lidelser og tilstande, som involverer tand-, mund- og kæberegionen, som kan afhjælpes eller lindres ved BTX-injektioner, som oromandibulær dystoni, smertevoldende masseterhypertrofi, Freys syndrom og svær hypersalivation. Det er primært læger med bestemte specialer, der har tilladelse til at anvende præparatet, men det er vigtigt at vide, hvornår det kan være relevant at henvise, så patienterne får bedst mulige behandling.

# Botulinum toxin – et lægemiddel af potentiel interesse for tandlæger

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

Eigild Møller, professor emeritus, specialtandlæge, dr.odont., Neurofysiologisk klinik, Neurologisk afd., Bispebjerg Hospital

Torben Dalager, overlæge, Neurofysiologisk klinik, Neurologisk afd., Bispebjerg Hospital, og Neurofysiologisk afd., Rigshospitalet

**B**otulinum toxin (BTX) er et neurotoxin og anses for at være et af verdens giftigste stoffer. Det dannes af den anaerobe bakterie *Clostridium botulinum*, der typisk vokser i kontaminerede og forkert opbevarede eller dårligt tilberedte fødevarer. Indtagelse af toxinet og absorption fra tarmkanalen medfører botulisme (pølseforgiftning), hvor lammelse af muskelfunktionen i mellemgulvet og brystkassen uden behandling medfører åndedrætsorgansvigt og kvælningsdød. I midten af sidste århundrede opdagede man, at intramuskulær indsprøjtning af selv en meget lille dosis BTX kunne lamme muskelfunktionen lokalt i flere måneder. Herefter begyndte man at anvende toxin til medicinsk brug. I første omgang for at afhjælpe strabismus (skelen) og blefarospasmer (ukontrolleret blinken og øjenknibninger), senere til behandling af muskler med langt bredere indikation, og nu anses injektioner med BTX for rynker for at være den mest almindelige kosmetiske behandling i USA. Anvendelsen af BTX er i de senere år øget betydeligt, ikke mindst på grund af det stigende kosmetiske brug. Ud over behandling af muskler anvendes BTX også mod hyperhidrose (øget svedproduktion) og hypersalivation (savlen) samt analfissurer (rifter i endetarmen) og overaktiv urinblære. Herudover forskes der i BTX' muligheder med hensyn til smertebehandling, herunder hovedpine og migræne (1). Endelig har det været frygtet,

at toxinet kunne anvendes til biologisk krigsførelse eller bioterrorisme, men dertil kræves anaerobe dyrkningsforhold og stor mikrobiologisk ekspertise ved fabrikationen. Samtidig er BTX ustabil, og dets effekt reduceres, når det kommer i forbindelse med luften. For at virke

## EMNEORD

Botulinum toxin; dentistry; masticatory muscles; salivary glands

skal det derfor være i tæt kontakt med kroppen, og effekten er mindre, hvis det indåndes end gives intravenøst.

### Virkemåde og dosering

BTX er et polypeptid med en tung og en let kæde, som er bundet sammen med en disulfid-bro. Den tunge kæde binder sig til protein- og lipidmolekyler på de perifere kolinerge nerveender. Den enzymatisk aktive lette kæde transporteres ind i cytoplasmaet og blokerer vitale proteiner i det cellulære enzymesystem (SNARE), der er ansvarlig for fusionen mellem de acetylcholinholdige vesikler og cellemembranen, således at frigørelsen af acetylcholin hæmmes. Med nedsat eller blokeret afgivelse af disse signalstoffer reduceres signalerne fra nervesystemet til muskler eller kirtler. Dette resulterer for muskelfibrenes vedkommende i, at de bliver funktionelt denerveret, og der opstår hæmning af muskelkontraktionerne og parese. Latenstiden for fuld virkning efter injektion af BTX er omkring en uge, og effekten er bedst inden for den første 1½ måned (2). Den neuromuskulære transmission regenererer langsomt, muskelfunktionen gendannes, og effekten ophører efter 3-6 måneder. Hæmning af acetylcholinafgivelsen fra de postganglionære parasympatiske nerveender i spytkirtlerne og den resulterede påvirkning af spyttsekretionen har et lignende forløb (3).

For nærværende er det generelt kun læger med speciale i dermatologi, klinisk neurofysiologi, neurologi, oftalmologi, plastikkirurgi samt fagpersoner med specialtilladelse fra Sundhedsstyrelsen, der må udføre behandlingerne. BTX anvendes primært til lokalbehandling som perifert neuromuskulært blokerende middel (4). Der er flere typer BTX, men som lægemiddel er det type A (BTX-A: Botox, Dysport, Xeomin) og B (BTX-B: Neurobloc), der anvendes, og der er ikke rapporteret sikre kliniske forskelle på effekten af de forskellige præparater ved muskelbehandling. Der kan være en risiko for at udvikle antistoffer og immunitet ved gentagne behandlinger med samme type BTX. Der bør derfor gå mindst 12 uger mellem behandlingerne. Hvis patienten udvikler resistens mod den ene type BTX, således at behandlingen bliver virkningsløs, kan den anden forsøges. I lægemidlerne indgår også hjælpestoffer, som varierer fra præparat til præparat. For BTX-A er de humane albumin og sukrose, laktose eller natriumchlorid og for BTX-B humane albumin, dinatriumsuccinat, natriumacetyltryptophanat, natriumcaprylat og natriumchlorid (4).

Dosering af BTX for enkelte muskler eller kirtler angives i (muse)enheder, målt som LD50 ved intraperitoneal injektion i mus, og dosis tilpasses musklens eller kirtlens størrelse. I modsætning til andre lægemidler med samme aktive indholdsstof er der ingen direkte overensstemmelse mellem doseringsenhederne for de forskellige præparater. Således kan der afhængigt af præparaterne være op til 50 ganges forskel i antallet af enheder for den samme behandling. Den anbefalede dosis er således specifik for de enkelte præparater og kan derfor ikke overføres fra det ene præparat til det andet. Ligeledes hvilket præparat man anvender, er behandling med

BTX umiddelbart en dyr behandling. Alene medicinudgifterne til behandling af en enkelt tyggemuskel eller spytkirtel kan nemt beløbe sig til omkring 1.000 kr., altså et betydeligt beløb, ikke mindst når der gerne er flere muskler/kirtler, der skal behandles, samt at behandlingerne typisk skal gentages 3-4 gange årligt. Omvendt gør den lange virkningsvarighed på omkring 100 dage, at den daglige behandlingspris gennemsnitligt kun ligger på ca. 30 kr.

### Opbevaring, klargøring og holdbarhed

BTX forhandles i hætteglas som et hvidt, lugtfrit pulver til opløsning i isotonisk natriumchlorid-injektionsvæske. Herefter kan opløsningen opbevares klar til brug fra nogle få timer til et helt døgn i køleskab. Overskydende injektionsvæske i kanyler, sprøjter og hætteglas anbefales inaktiveret med 1 % hypochloritopløsning, inden det bortskaffes. Imidlertid er det dog sådan, at toxinet inaktiveres efter få timer ved stuetemperatur.

### Indikationer og evidens

Generelle indikationer for medicinsk, ikke-kosmetisk behandling med BTX er blefarospasmer, hemifaciale spasmer, torticollis (ufrivillig halsdrejning), dystoni (ufrivillige spændinger/spasmer i ellers raske muskler udløst af funktionsændringer i det centrale nervesystem, som kan resultere i abnorme bevægelser og stillinger af kropsdele), spastisk dysfoni (dystoni i stemmelæber), fokal spasticitet (konstant forhøjet muskelspænding på grund af nedsættelse af hæmmende reflekser, uhensigtsmæssigt bevægelsesmønster og abnormt øget modstand ved passive bevægelser) som led i cerebral parese eller følge af slagtilfælde samt svær hyperhidrose, anfissurer og hyperaktiv blære (4).

Der er også lidelser og tilstande, som involverer tand-, mund- og kæberegionen, som kan afhjælpes eller lindres ved BTX-injektioner. Det drejer sig især tilstande, der involverer tyggemusklernes.

### Oromandibulær dystoni

Oromandibulær dystoni er en fokal bevægelsesforstyrrelse i kæbe, tunge og mund fx i form af tvangsåbning og lukning, gumlebevægelser og ufrivillige mund- og tungebevægelser. Denne type dystoni hæmmer ansigtsmimikken samt tygge-, synke- og talefunktionen. Den nedsætter livskvaliteten og kan medføre vægttab, social isolation og depression. Når den oromandibulære dystoni optræder sammen med blefarospasmer, anvendes betegnelsen kranial dystoni, også kendt som Meiges syndrom (2). Overraskende nok giver den dystone muskelaktivitet og de ofte meget kraftige kontraktioner sjældent muskelsmerter, selvom der kan være en fornemmelse af træthed hos disse patienter. Imidlertid kan der, når underkæbens åbne muskler er involveret, forekomme overbelastning og habituelle luksationer af kæbeledene, ligesom dystoni af lukkemusklerne kan traumatisere læber, kind, tunge og processus alveolaris (5). Samtidig vil den stadige kæbeaktivitet dagen igennem ofte

## Tandslid som følge af oromandibulær dystoni



**Fig. 1.** Excessiv tandslid hos en 68-årig kvinde med Meiges syndrom og kraftige ufrivillige kæbebevægelser dagen igennem.

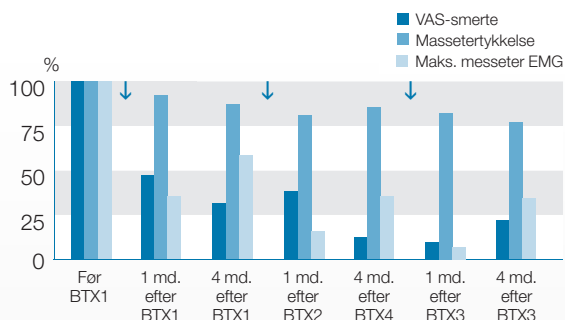
**Fig. 1.** Excessive tooth wear in a 68-yr woman with Meige's syndrome and forceful involuntary jaw movements all day long.

resultere i stort tandslid, frakturering af tænder og restaureringer (Fig. 1) samt usikkert sammenbid, som giver protesebesvær og store behandlingsmæssige problemer. Behandlingen kan ikke fjerne dystonien, men hæmmer styrke og omfang. BTX anses for at være en sikker og effektiv behandling af tyggemusklene, også vurderet over en periode på 10 år (6). I detaljerede rapporter om små patientgrupper har BTX vist sig at kunne forbedre funktionen væsentligt ikke bare ved dystoni (2,7), men også ved spasticitet (8). Der findes ingen Cochrane-reviews eller metaanalyser over behandlingerne, formodentlig fordi disse lidelser er relativt sjældne.

## Masseterhypertrofi med smerter

Masseterhypertrofi med smerter er en lidelse, som også kan behandles med tilfredsstillende effekt med intramuskulære BTX-injektioner (9). Benign masseterhypertrofi er karakteriseret ved en blød og undertiden smertefuld hævelse tæt på kæbevinklen. Ætiologien er ofte usikker, men kan være relateret til søvnbruksisme. Ved BTX-behandlingen opnås reduktion af smerter, volumen og aktivitet af m. masseter (Fig. 2), og den er langt mindre invasiv end den kirurgiske korrektion, man ofte har anvendt af kosmetiske årsager. Samtidig synes BTX-behandlingen at kunne reducere muskelsmerter og hyppighed af perioder med bruksisme under søvn (10).

## Smertefuld masseterhypertrofi behandlet med butolinum toxin



**Fig. 2.** Effekt af en serie intramuskulære injektioner med botulinum toxin (BTX angivet med pile, 30 enheder Botox®) ved smertefuld bilateral masseterhypertrofi forbundet med søvnbruksisme hos en 26-årig mand. Bilaterale registreringer fra m. masseter af muskelsmerter (subjektiv vurdering på visuel analog skala), muskeltykkelse (målt med ultralydsscanning) og maksimal muskelaktivitet (målt med elektromyografi med overfladeelektroder), relateret til værdierne før behandling (100 %).

**Fig. 2.** Effect of a series of intramuscular injections with botulinum toxin (BTX indicated by arrows, 30 units Botox®,) on painful bilateral masseter hypertrophy associated with sleep bruxism in a 26-yr man. Bilateral recordings from m. masseter of muscle pain (subjective assessment on visual analogue scale), muscle thickness (measured by ultrasound scanning) and maximal muscle activity (measured by electromyography with surface electrodes), related to the values before treatment (100 %).

## Temporomandibulære funktionsforstyrrelser eller dysfunktion

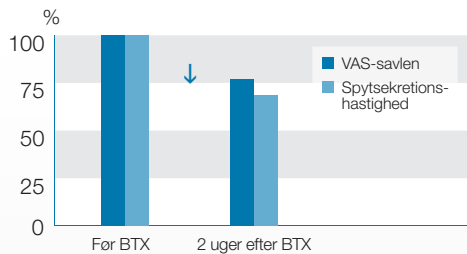
Temporomandibulære funktionsforstyrrelser eller dysfunktion (TMD) omfatter en række afvigende eller patologiske tilstande i tyggemuskler og kæbeled, hvor fællesnævneren er orofaciale smerter og hæmmet kæbefunktion (11). I modsætning til de ovenfor nævnte lidelser synes BTX-behandling ikke at have nogen væsentlig rolle i forbindelse med TMD og muskulær spændingshovedpine, og der mangler i det hele taget evidens for virkningen af BTX mod de fleste orofaciale smertetilstande (12,13).

## Frey's syndrom

Frey's syndrom (gustatorisk sveden) er karakteriseret ved rødme, varmfornemmelse og svedsekretion på kinden i forbindelse med fødeindtagelse og stimulation af spyttsekretionen. Til nøjere diagnostik og lokalisering foretages Minors jod-stivelses-test. Tilstanden kan opstå måneder til år efter parotidektomi eller traumer i området. Den skyldes formentlig en fejlinnervation af de overskårne parasympatiske, sekretoriske nerver til kirtelvævet, som vokser over i sympatiske tråde til svedkirtler og kar i huden. Injektion med BTX i det afficerede hudområde



## Savlen behandlet med botulinum toxin



**Fig. 3.** Effekt af intraglandulære injektioner med botulinum toxin (BTX angivet med pil, 25-40 enheder Botox® i gl. parotis og 15-30 enheder i gl. submandibularis i begge sider tilpasset sværhedsgrad) ved svær savlen hos 15 patienter med neurodegenerative lidelser (17). Subjektiv vurdering af savlen på visuel analog skala (VAS) og ustimeret sekretionshastighed af helspyt, relateret til værdierne før behandling (100 %).

**Fig. 3.** Effect of intraglandular injections with botulinum toxin (BTX indicated by the arrow, 25-40 units Botox® into the parotid and 15-30 units into the submandibular gland on both sides, adjusted according to the rate of salivation) in severe drooling in 15 patients with neurodegenerative diseases (17). Subjective assessment of drooling on visual analogue scale (VAS) and unstimulated whole saliva flow rate, related to the values before treatment (100 %).

har i flere år været standardprocedure (14) og er kendt også inden for tandlægeverdenen (15,16).

### Hypersalivation

Hypersalivation eller svær savlen er et problem hos patienter med progressive neurodegenerative lidelser som Parkinsons sygdom og amyotrofisk lateral sklerose (17) og ved forskellige hjerneskader som fx cerebral parese. Den kan imidlertid også være medicininduceret, specielt ved indtagelse af clozapin som anvendes som antipsykotikum og ved visse bevægelsesforstyrrelser. Savlen skyldes i de fleste tilfælde overløb af ophobet spyt i mundhulen på grund af nedsat synkefunktion, som det ses hos nogle af de neurologiske patienter, snarere end stærkt øget spytsekretionshastighed. Tilstanden kan skabe både sociale og medicinske problemer, idet spytet kan blive aspireret eller gøre læber, hage, hals og tøj våde (3). Problemerne mindskes hos mange (Fig. 3) ved intraglandulære BTX-injektioner i gl. submandibularis eventuelt suppleret med gl. parotis (18,19), men kliniske erfaringer tyder på, at behandlingerne nøje skal tilpasses den enkelte patient med henblik på dosis og valg af kirtler, der skal behandles.

### Specielle patientsituationer

Ud over de nævnte tilstande kan BTX være en hjælp i helt specielle patientsituationer. Bidsår i tunge, læber og kinder kan fore-

## KLINISK PERSPEKTIV

Lægemidlet botulinum toxin (BTX) og dets kosmetiske effekt er kendt af de fleste. De medicinske behandlingsmuligheder med BTX, der involverer lidelser i tand-, mund- og kæberegionen, er derimod mindre velkendte. BTX-injektioner kan fx afhjælpe lidelser,

smertevoldende masseterhypertrofi, Freys syndrom og svær hypersalivation. Det er primært læger med bestemte specialer, der har tilladelse til at anvende præparatet, men det er vigtigt at vide, hvornår det kan være relevant at henviser, så patienterne får bedst mulige behandling.

### Bidsår



**Fig. 4.** Læbetaume efter ufrivillig sammenbidning hos en 16-årig pige med cerebral parese.

**Fig. 4.** Lip trauma after involuntary bite in a 16-yr girl with cerebral palsy.

komme hos demente eller retarderede personer efter utilsigtede og ufrivillige sammenbidninger (Fig. 4). Beskyttelsesskinner vil som regel ikke kunne benyttes, fordi de bides i stykker eller splintres, men intramuskulære injektioner kan dæmpe sammenbidskraften og dermed mindske muligheden for svære læsioner.

Hyppige kæbeledsluksationer kan hos enkeltpersoner give alvorlige problemer og indebære hyppige henvendelser til sundhedsvæsenet. Årsagerne til luksationerne kan variere fra neurologiske lidelser til hypermobilitet og tidligere kæbetaumer. Er tilstanden stærkt generende og tilmed smertefuld, kan BTX-injektioner i m. pterygoideus lateralis uni- eller bilateralt medføre rimelig ro i en længere periode (20).

### Kontraindikationer, forsigtighedsregler og lægemiddelinteraktioner

Infektion ved det påtænkte injektionssted er kontraindikation for behandling. BTX bør heller ikke anvendes ved graviditet →

eller amning. Ved behandling af patienter i antikoagulantia-behandling eller med sygdomme, der medfører neuromuskulær transmissionsdefekt og udtrætning af skeletmuskulatur fx myasthenia gravis, skal der udvises stor forsigtighed og nøje opsyn. Det samme gælder for muskler, der er svækkede eller udviser atrofi. Det skal endvidere bemærkes, at bloddonorer, der behandles med BTX, ikke må tappes i ugen efter injektioner, dvs. syv døgn karantæne.

Der kan ses interaktion ved behandling med antibakterielle midler som aminoglykosid (Gentamicin), som har en neuromuskulært blokerende effekt. Når der samtidig anvendes et perifert neuromuskulært blokerende middel som BTX, forstærkes denne virkning og kan medføre apnø.

### Bivirkninger

Der kan forekomme lokal ømhed, ubehag og blødning omkring indstiksstedet samt eventuelt feber og influenzalignende symptomer, men bivirkningerne er reversible og kortvarige (hyppigst den første uge efter injektionerne). I øvrigt varierer bivirkningerne i forhold til lokalisationen af behandlingen. Således er de fx hyppigere ved injektion af m. pterygoideus lateralis end m.

masseter på grund af de anatomiske forhold. Generelle bivirkninger er meget sjældne, da stoffet indgives lokalt og ikke spredes med blodbanen som fx tabletmedicin. De kan omfatte udtalt muskelsvaghed, dysfagi og aspirationspneumoni på grund af spredning af BTX væk fra administrationsstedet. Ved opståede synke-, tale- eller åndedrætsproblemer skal omgående søges lægehjælp. Sådanne bivirkninger kan almindeligvis undgås, hvis injektionerne gives under vejledning med elektromyografi eller ultralydsscanning.

### Konklusioner og anbefaling

Det er væsentligt, at tandlæger kender til, hvilke lidelser der kan lindres med BTX. Dette gælder også, selvom det for nærværende primært er læger med bestemte specialer, der har tilladelse til at foretage denne type behandling. Hvis det på ovennævnte indikationer skønnes relevant, at BTX vil være den bedst mulige behandling for en patient, kan der henvises til Neurofysiologisk klinik, Neurologisk afd., Bispebjerg Hospital i Region Hovedstaden, som har landsfunktion for oromandibulære dystonier. Der kan også henvises til Neurologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital. Begge dele kan eventuelt ske via patientens egen læge.

### ABSTRACT (ENGLISH)

#### **Botulinum toxin – a drug with potential interest for dentists**

Therapy with botulinum toxin (BTX) has increased significantly in the last number of years, especially due to growing cosmetic use. BTX reduces the release of acetylcholine from cholinergic nerve endings. The reduced or blocked release of these transmitters diminishes the signals from the nervous system to muscles and glands thereby decreasing muscle contraction and secretion. General indications for medical, non-cosmetic treatment with BTX are blepharospasms, hemifacial spasms, torticollis, spastic dysphonia and other dystonias, focal spasticity, and severe

hyperhidrosis. Recently anal fissures and hyperactive urinary bladder problems have also been alleviated by BTX. There are also diseases and conditions involving the teeth, mouth and jaw region that may be alleviated or relieved by BTX injections, for example, oromandibular dystonia, painful masseter hypertrophy, Frey's syndrome and severe hypersalivation. At present, only consultants in certain specialties are allowed to use the drug, but it is important to know when it is relevant to make a referral to ensure that patients receive the best treatment.

### Litteratur

1. Qerama E, Fuglsang-Frederiksen A, Jensen TS. The role of botulinum toxin in management of pain: an evidence-based review. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:602-10.
2. Møller E, Werdelin LM, Bakke M et al. Treatment of perioral dystonia with botulinum toxin in 4 cases of Meige's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96:544-9.
3. Bakke M, Jensen AB, Møller E. Severe drooling and treatment with botulinum toxin. Perspectives on Swallowing and Swallowing Disorders (*Dysphagia*) 2012;21:15-21.
4. pro.medicin.dk-præparater. (Set 2012 oktober). Tilgængelig fra: URL: <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/>
5. Bakke M, Larsen BM, Dalager T et al. Oromandibular dystonia – functional and clinical characteristics: A report on 21 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;115:e21-6.
6. Tan EK, Jankovic J. Botulinum toxin A in patients with oromandibular dystonia: long-term follow-up. *Neurology* 1999;53:2102-7.
7. Møller E, Bakke M, Dalager T et al. Oromandibular dystonia involving the lateral pterygoid muscles: four cases with different complexity. *Mov Disord* 2007;22:785-90.
8. Bakke M, Werdelin LM, Dalager T et al. Reduced jaw opening from paradoxical activity of mandibular elevator muscles treated with botulinum toxin. *Eur J Neurol* 2003;10:695-9.
9. Al-Muharrari MA, Fedorowicz Z, Al Bareeq J et al. Botulinum toxin for masseter hypertrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;21:CD007510.
10. Long H, Liao Z, Wang Y et al. Efficacy of botulinum toxins on bruxism: an evidence-based review. *Int Dent J* 2012;62:1-5.
11. Bakke M. Temporomandibulær dysfunktion (TMD) – smerter

- fra kæbeled og tyggemuskler. Tandlægebladet 2010;114:314-20.
12. Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B, List T et al. Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: a randomized, controlled, double-blind multicenter study. Pain 2011;152:1988-96.
  13. Linde M, Hagen K, Stovner LJ. Botulinum toxin treatment of secondary headaches and cranial neuralgias: a review of evidence. Acta Neurol Scand Suppl 2011;191:50-5.
  14. Madsen JB, Illum P. Behandling af Freys syndrom med intrakutane injektioner af botulinumtoksin. Ugeskr Læger 2002;164:762-5.
  15. Bakke M, Thorsen NM, Bardow A et al. Treatment of gustatory sweating with low-dose botulinum toxin A: a case report. Acta Odontol Scand 2006;64:129-33.
  16. Kragstrup TW, Christensen J, Fejerskov K et al. Frey's syndrome – an underreported complication to closed treatment of mandibular condyle fracture? Case report and literature review. J Oral Maxillofac Surg 2011;69:2211-6.
  17. Møller E, Karlsborg M, Bardow A et al. Treatment of severe drooling with botulinum toxin in amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson's disease: efficacy and possible mechanisms. Acta Odontol Scand 2011;69:151-7.
  18. Young CA, Ellis C, Johnson J et al. Treatment for sialorrhoea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2011; 5:CD006981.
  19. Walshe M, Smith M, Pennington L. Interventions for drooling in children with cerebral palsy. Cochrane Database Syst Rev 2012;15:CD008624.
  20. Fu KY, Chen HM, Sun ZP et al. Long-term efficacy of botulinum toxin type A for the treatment of habitual dislocation of the temporomandibular joint. Br J Oral Maxillofac Surg 2010;48:281-4.



## Vi plejer dine Implantater

God oral hygiejne og pleje er alt afgørende for langsigtet succes med dine implantater. TePe tilbyder et bredt sortiment af produkter til mekanisk rengøring af implantater. Alle produkterne er udviklet i samarbejde med dental ekspertise og er designet til at nå svært tilgængeligsteder og dermed gøre effektivt rent.

Besøg vores webshop [www.tand-profylakse.dk](http://www.tand-profylakse.dk)

Made in Sweden

[www.tand-profylakse.dk](http://www.tand-profylakse.dk)

ADP/2013/06