

BACHELORPROJEKTER I TANDLÆGEBLADET

I dette nummer af Tandlægebladet starter en artikelserie, hvor der præsenteres eksempler på 6. semesters bachelorprojekter fra Tandlægeskolen i København. Bachelorprojekterne er omarbejdet til oversigtsartikler.

I 2005 blev tandlægeuddannelsen revideret som følge af ny uddannelsesbekendtgørelse for universitetsuddannelser. Det betyder, at uddannelsen nu består af en bachelordel af tre års varighed og en efterfølgende kandidatdel af to års varighed. Bachelordelen afsluttes med et bachelorprojekt, og i år er således første gang, at tandlægestuderende har skullet skrive et bachelorprojekt. De studerende har ca. fire uger til under vejledning at gennemføre projektet, som afsluttes med en eksamen med ekstern censor.

Tandlægebladet er glade for i de kommende numre at præsentere, hvad studerende på tandlægeuddannelsens 6. semester er i stand til at præstere og præsentere af opdateret viden. Det er nemlig ikke så lidt.

Redaktionen

Botulinumtoksin i odontologien

Mette Nelun Barfod

De seneste år er tandlæger blevet opmærksomme på lægemidlet botulinumtoksin fra omtale i medier, og fordi internationale fagtidsskrifter i stigende grad publicerer artikler om emnet. Der er dog ikke mange tandlæger, som i dag kender til indikationerne for medicinsk anvendelse af botulinumtoksin i det orofaciale område, botulinumtoksinets virkningsmekanisme eller selve behandlingen, som i Danmark forestås af speciallæger.

Artiklen er et uddrag fra en bacheloropgave med titlen Botulinumtoksin (1). Bacheloropgaven behandler dels botulinumtoksin generelt og dels som præparat til alternativbehandling af habituelle luksationer i kæbeleddet. Det odontologiske fokus i denne artikel er flyttet fra de habituelle luksationer til hele det orofaciale område. Botulinumtoksinets virkningsmekanisme, bivirkninger og indikationer vil blive beskrevet.

Hvis man på den sundhedsvidenskabelige artikel-database PubMed søger på artikler publiceret fra 1982 og hvert 5. år frem til 2007 indeholdende ordene botulinum og toxin, finder man data, som er illustreret i Fig. 1. På baggrund af den stigende interesse for botulinumtoksinbehandlinger og den relativt begrænsede viden om den medicinske anvendelse i det orofaciale område virker det nærliggende at belyse emnet generelt såvel som specifikt for tandlægevirket.

Litteraturgennemgang af botulinumtoksin

Historisk baggrund

Det var et tilfælde af madforgiftning, der i første omgang ledte videnskabsmænd på sporet af toksinet, som vi i dag kender under navnet botox eller botulinumtoksin (BTX). Røget pølse viste sig at være årsag til forgiftningen, og man kaldte derfor sygdommen for »pøseforgiftning« (Latin: botulus = pølse). I 1820'erne beskrev den tyske fysiker Kerner som den første årsagen til »pøseforgiftning« bl.a. gennem case-studies af 155 formodede inficerede patienter - inklusive post mortem-undersøgelser og eksperimenter udført på ham selv. Han bemærkede, at forgiftningen hæmmede transmissionen af signaler i både det somatiske og autonome nervesystem, og på den baggrund foreslog han at udnytte toksinet til behandling af lidelser med overaktivitet i muskler og kirtler. I 1895 skete endnu et stort gennembrud, da den belgiske professor i mikrobiologi, van Ermengem, isolerede den anaerobe bakterie *Clostridium botulinum* fra inficeret mad og patienter (2).

I starten af det 20. århundrede fik man øjnene op for

BTX's potentiale som biologisk våben. USA førte an i forskningen, som gav stor grundlæggende viden om toksinet, og det lykkedes at oprense BTX for første gang. På baggrund af denne viden opdagede en gruppe britiske forskere toksinets virkningsmekanisme i midten af det 20. århundrede (3).

Virkningsmekanisme

BTX er et protein opbygget af en let og en tung kæde, der er forbundet med non-kovalente interaktioner og en disulfidbro. Den tunge kæde står overordnet for transport af BTX, mens den lette kæde indeholder det aktive site og dermed den toksiske del af molekylet. BTX hæmmer den Ca^{2+} -medierede exocytose af acetylkolin (ACh) ved kolinerge nerveendens præsynaptiske membran. ACh er transmitter i det somatiske nervesystem samt ved bl.a. sved- og spyttproduktionen i det autonome nervesystem. BTX er således i stand til at nedsætte både muskelaktivitet og sekretproduktion (4). Når BTX injiceres i en muskel, opstår der en dosisafhængig parese og i en kirtel en parasympatisk blokade (5).

Botulinumneurotoksinerne er blandt de giftigste stoffer overhovedet med en estimeret LD_{50} på 1 ng/kg (6). Den høje potens beror på molekylets specifikke og effektive mekanismer, som kort vil blive beskrevet her (Fig. 2):

Binding af BTX til kolinerge nerveender: Molekylets tunge kæde binder sig specifikt til præsynaptiske højaffinitetsreceptorer.

Receptor-medieret endocytose: Ved en energi- og temperaturafhængig proces optages toksin-receptorkomplekset i et endosom, som frigøres til cytosolen.

Translokation: I endosomets membran findes protonpumper, som aktivt pumper H^+ ind og dermed sænker pH. Det lave pH i endosomets indre ændrer toksinets struktur så-

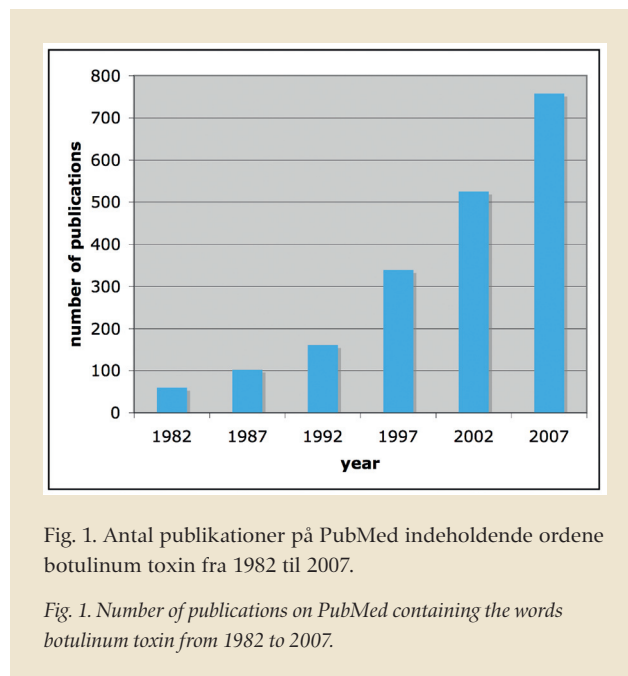


Fig. 1. Antal publikationer på PubMed indeholdende ordene botulinum toxin fra 1982 til 2007.

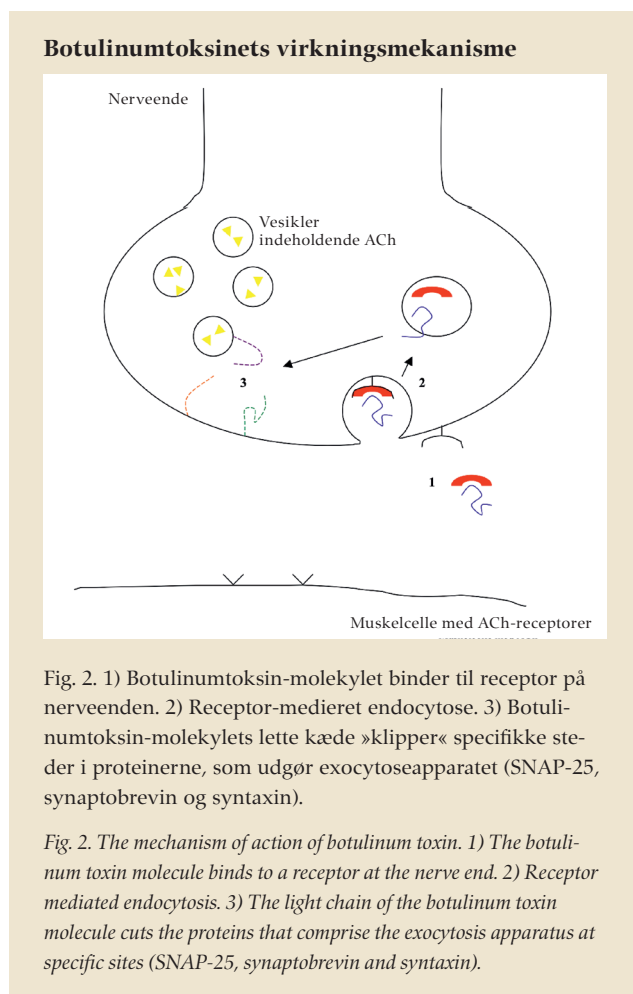
Fig. 1. Number of publications on PubMed containing the words botulinum toxin from 1982 to 2007.

ledes, at hydrofobe dele blottes, og molekylets lette og tunge kæde kan nu passere den hydrofobe del af dobbeltlipidmembranen til cytosolen. Det er den tunge kæde, som spiller den vigtigste rolle ved translokationen.

Blokering af Ca^{2+} -medieret exocytose: Exocytose af vesikler indeholdende ACh foregår normalt ved den præsynaptiske membran, men ved tilstedeværelse af BTX vil dele af exocytoseapparatet hæmmes. Exocytoseapparatet består af en række proteiner, hvoraf tre (SNAP-25, syntaxin og synaptobrevin) tilsammen kaldes SNARE-komplekset. SNARE er ansvarlige for udtømmning (docking og fusion) af vesiklerne. Proteaseaktivitet i BTX's lette kæde genkender og

Tabel 1. Botulinumtoksin A-præparater.

	Botox®	Dysport®	Xeomin®
Enheder pr. pakke	100	2 x 500	100
Præparering	Injektions-substansen opløses i isotonisk NaCl-injektionsvæske	Pulver til injektionsvæske opløses i isotonisk NaCl-injektionsvæske	Pulver til injektionsvæske opløses i isotonisk NaCl-injektionsvæske
Holdbarhed efter præparering	24 timer opbevaret ved 2-8 °C	8 timer opbevaret ved 2-8 °C	24 timer opbevaret ved 2-8 °C
Pris pr. pakke	ca. 2.300 kr.	ca. 5.400 kr.	ca. 2.700 kr.



»klipper« specifikke sites i de tre førnævnte proteiner, og herved umuliggøres exocytosen af ACh (7).

Det vil altså sige, at transmissionen af signaler fra kolinerge nerver hæmmes af BTX med nedsat muskelaktivitet og sekretion til følge. Nyere forskning har vist, at BTX måske også hæmmer udskillelsen af inflammatoriske mediatorer og dermed kan være smertelindrende (8).

Lægemidler og dosisangivelse

De forskellige *Clostridium botulinum*-bakterier producerer i alt syv typer (A-G) af BTX. Type A og B er de eneste, som anvendes medicinsk i dag. Der findes fire præparater på markedet, tre med BTX-A og et med BTX-B. De to første lægemidler, som blev godkendt, var BTX-A-præparater. Botox® blev godkendt i 1989, og få år efter fulgte Dysport®. 10 år senere blev BTX-B-præparatet Myobloc™/Neurobloc™ godkendt (9). For nylig kom endnu et BTX-A-præ-

parat, Xeomin®, på markedet i Danmark. Tabel 1 giver oplysninger om de tre BTX-A-præparater (10).

Toksinernes virkning måles i enheder også kaldet mouse units (U). Én enhed svarer til LD₅₀ for en gruppe Smith-Webster mus, som hver vejer 18-20 g. De to mest anvendte præparater, Botox® og Dysport®, kommer i pakker af henholdsvis 100 U og 500 U (11). Man kan ikke anvende samme antal enheder af Botox® som Dysport® ved en behandling, idet Botox® er mere potent. Ved hjælp af en estimeret ratio kan man udføre dosisberegninger mellem de to præparater. Man anser således 4-5 enheder Dysport® til at svare til effekten af 1 enhed BTX®. Dosis af BTX kan dog ikke altid fastsættes på forhånd, da dets virkning kan variere i forskellige muskler i samme individ (9). Man bliver derfor nødt til at gå empirisk til værks, og det anbefales at give den laveste effektive dosis (12).

Varighed

En af de mange fordele ved brug af BTX som lægemiddel er dets langvarige effekt. Den starter inden for den første uge (10) og varer 3-12 måneder afhængigt af BTX's type, dosis og de væv, der injiceres i (4). Aktiviteten i de muskler og kirtler, der BTX-behandles, vender tilbage til normalt niveau, og der er derfor tale om en reversibel proces. Mekanismen bag BTX's varighed er ikke klarlagt. Nogle forskere mener, at nervespirer fra den proksimale del af aksonet har betydning for den tilbagevendende aktivitet, andre, at det skyldes regeneration af den oprindelige præsynaptiske membran (13). Formodentlig har begge mekanismer betydning for den tilbagevendende aktivitet.

Ved behandling af tyggemusklér med BTX-A er effekten størst inden for de første to måneder og varer ca. fire måneder (14). Der anvendes typisk 10-20 enheder BTX med 3-6 måneders intervaller (15). Man taler om en reversibel neuromuskulær paralyse. BTX er altså ikke helbredende, men symptombehandler. På engelsk taler man om »management« frem for »treatment«. Det skal dog nævnes, at der i litteraturen er blevet rapporteret patienttilfælde, hvor behandlingseffekten har varet længere. Således kan der efter gentagne behandlinger af m. pterygoideus lateralis ved habituelle luksationer af kæbeledet opstå en periode på flere år, hvor patienten ikke oplever luksationer. I ét tilfælde oplevede patienten ingen luksationer i fem år - siden vides det ikke, om der har været tilbagefald (12). Man ved ikke med sikkerhed, hvorfor dette fænomen forekommer, men en mulig forklaring kunne være, at behandling af tyggemusklér med BTX, giver muskler, discus og ligamenter mulighed for at blive restitueret, så hyppigheden, hvormed luksationerne forekommer, vil falde.

Sikkerhed og bivirkninger

BTX anses for en relativt sikker behandling, især i betragtning af dets giftighed i øvrigt. BTX har været anvendt i mere end 20 år over hele verden, og der er ikke påvist blivende forandringer i organer eller muskler (5).

En række bivirkninger er blevet rapporteret ved brug af BTX. I de fleste tilfælde er de dog ubetydelige eller tålelige set i forhold til den givne effekt, og frem for alt er de reversible. Hyppigst omfatter bivirkningerne smerte og ubehag ved indstiksstedet samt feber og influenzalignende symptomer (16). Ellers er de gerne relateret til utilsigtet spredning af toksinet til omkringliggende muskler eller andet væv (17); mindre allergiske reaktioner er også blevet registreret (18). Bivirkningerne afhænger dog meget af lokaliseringen af injektionsområdet, dosis og injektionsvolumen, og om der anvendes vejledning ved injektionerne med elektromyografi (EMG) eller ultralyd (12). Oftest omfatter bivirkningerne ved behandling af tyggemusklér kun lette symptomer med forbigående dysfagi (17). Endelig kan selve indsprøjtningen, ligesom andre injektioner, føre til nerveskader og hæmatomer (19), men disse bivirkninger er sjældne. Ved længerevarende eller hyppigt brug, dvs. med kortere interval end 3-6 måneder, kan der opstå antistofdannelse og dermed resistens over for BTX. Hvis der udvikles resistens ved anvendelse af BTX-A, kan man almindeligvis gå over til BTX-B i stedet (20). Resistens udvikles hos færre end 2 % (5).

Indikationer og kontraindikationer

Over 100 potentielle behandlingsmuligheder er blevet foreslået i litteraturen (21). Af de mest kendte er de kosmetiske behandlinger, som i dag har gjort botox til et almindeligt kendt greb.

Tabel 2. Indikationer og kontraindikationer for medicinsk anvendelse af botulinumtoksin i det orofaciale område.

Indikationer	Kontraindikationer
<ul style="list-style-type: none">• Oromandibulær dystoni• Habituelle luksationer i kæbeledet• Spastiske tilstande• Savlen• Kraniofacial hyperhidrose• Freys syndrom	<ul style="list-style-type: none">• Dysfagi• Myasthenia gravis• Lambert Eaton syndrom• Graviditet• Amning• Antikoagulationsbehandling• Infektioner i injektionsområdet

I det orofaciale område er der indikation for medicinsk BTX-behandling hos patienter med oromandibulær dystoni (22) eller spastiske tyggemusklér, habituelle luksationer i kæbeledet (23), savlen, kraniofacial hyperhidrosis samt Freys syndrom (16,24,25). Hertil kommer ekstrem bruksisme hos fx autister med skader på tyggeapparatet (26) og mere eksperimentelt ved kroniske orofaciale smerter og discusdisplaceringer (16,27).

Der er kontraindikationer for BTX-behandling ved sygdomme, som påvirker den neuromuskulære transmission fx myasthenia gravis eller Lambert Eaton syndrom. Gravid og lakterende kvinder behandles heller ikke, da teratogenicitet ikke er blevet udelukket. Desuden er der kontraindikation hos patienter i antikoagulationsbehandling (23) og patienter med infektioner i injektionsområdet samt dysfagi (28).

Hvor og hvordan

Medicinsk behandling med BTX for oromandibulær dystoni og relaterede tilstande foregår som landsfunktion på Bispebjerg Hospital (Region Hovedstaden), og udredninger foregår som led i et forskningssamarbejde med Afdelingen for Oral Medicin, Klinisk Oral Fysiologi, Oral Patologi og Anatomi på Tandlægeskolen i København. For at undgå utilsigtet spredning af toksinet anvendes her, som den gængse metode, EMG-vejledte BTX-injektioner. På samme måde kontrolleres effekten med EMG.

Sammenfatning

Flere af de nævnte indikationer i det orofaciale område har før i tiden været vanskelige at behandle. De har bl.a. krævet kirurgiske indgreb, behandlingerne har haft alvorligere bivirkninger, og prognoserne har været usikre. Med BTX-injektioner er der fundet en behandling, som qua sin virkningsmekanisme har mange indikationsområder og få bivirkninger. Selvom behandlingen ikke er kurativ, vurderes det, at BTX-behandlinger er værdifulde. Der findes endnu ikke meget litteratur i internationale tidsskrifter om BTX-behandlinger i det orofaciale område, men anvendelsesområdet er under udvikling, og botox vil formentlig blive almindeligt kendt, ikke kun som et præparat til kosmetiske behandlinger, men som et lægemiddel, der kan bruges til behandling af over 100 forskellige lidelser.

Tak

Tak til vejleder lektor, specialtandlækare, dr. et lic.odont. Merete Bakke, Klinisk Oral Fysiologi, Tandlægeskolen i København

English summary

Botulinum toxin in dentistry

In recent years the interest for botulinum toxin has increased. Botulinum toxin has been found to alleviate a variety of conditions in the orofacial area, among these oromandibular dystonia and hyperhidrosis. Botulinum toxin inhibits the release of acetylcholine at the presynaptic membrane of cholinergic nerves, thereby reducing muscle activity and secretion. The dentist should be aware of the effects of botulinum toxin and the disorders in the orofacial area that it has been found to treat with success. Because of the few and comparably mild side effects reported and the long-lasting effect, botulinum toxin is considered a valuable alternative to other, existing treatments.

Litteratur

1. Barfod MN. Botulinum toksin. Bachelorafhandling, Tandlægeskolen i København 2008.
2. Naumann M, Toyka, KV, Moore P. History and current applications of botulinum toxin – from poison to remedy. In: Moore P, Naumann M, editors. Handbook of Botulinum Toxin Treatment. Cornwall: Blackwell Science Ltd.; 2003.
3. Barnes MP, Ward AB. Introduction. In: Ward AB, Barnes MP, editors. Clinical uses of botulinum toxins. New York: Cambridge University Press; 2007.
4. Dolly JO, Lawrence G. Mechanistic basis for the therapeutic effectiveness of botulinum toxin A on over-active cholinergic nerves. In: Ward AB, Barnes MP, editors. Clinical uses of botulinum toxins. New York: Cambridge University Press; 2007.
5. Institut for rationel farmakoterapi: www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedssblad/2004/behandling_med_botulinum-toksin (9.04.2008).
6. Schechter R, Arnon SS. Extreme potency of botulinum toxin. *Lancet* 2000; 355: 237-8.
7. Rossetto O, Montecucco C. How botulinum toxins work. In: Moore P, Naumann M, editors. Handbook of botulinum toxin Treatment. Cornwall: Blackwell Science Ltd.; 2003.
8. Song PC, Schwartz J, Blitzer A. The emerging role of botulinum toxin in the treatment of temporomandibular disorders. *Oral Dis* 2007; 13: 253-60.
9. Ward AB. Introduction to botulinum toxin in clinical practice. In: Ward AB, Barnes MP, editors. Clinical uses of botulinum toxins. New York: Cambridge university press; 2007.
10. Online lægemiddelkatalog: www.medicin.dk (31.01.08).
11. Daelen B, Thorwirth V, Koch A. Treatment of recurrent dislocation of the temporomandibular joint with type A botulinum toxin. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997; 26: 458-60.
12. Martínéz-Pérez D, Ruiz-Espiga PD. Recurrent temporomandibular joint dislocation treated with botulinum toxin: report of 3 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 244-6.
13. www.emedicine.com/pmr/topic216.htm (02.02.08).
14. Bakke M, Werdelin LM, Dalager T, Fuglsang-Frederiksen A, Prytz S, Møller E. Reduced jaw opening from paradoxical activity of mandibular elevator muscles treated with botulinum toxin. *Eur J Neurol* 2003; 10: 695-9.
15. Erdal J, Werdelin LM, Prytz S, Fuglsang-Frederiksen A, Møller E. Botulinumtoksin-behandling af patienter med oromandibulær dystoni. *Ugeskr Læger* 2000; 162: 6567-71.
16. Bhogal PS, Hutton A, Monaghan A. A review of the current uses of Botox for dentally-related procedures. *Dent Update* 2006; 33: 165-8.
17. Moore P, Naumann M. General and clinical aspects of treatment with botulinum toxin. In: Moore P, Naumann M, editors. Handbook of botulinum toxin treatment. Cornwall: Blackwell Science Ltd.; 2003.
18. Petersen JK. Et af verdens farligste giftstoffer – Botulinum toxin A – som lægemiddel. *Tandlægebladet* 2003; 12: 944-5.
19. Moore AP, Wood GD. Medical treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation using botulinum toxin A. *Br Dent J* 1997; 183: 415-7.
20. Anyanwu B, Hanna PA, Jankovic J. Botulinum toxin: primary and secondary resistance. In: Ward AB, Barnes MP, editors. Clinical uses of botulinum toxins. New York: Cambridge university press; 2007.
21. Hambleton P, Pickett AM, Shone CC. Botulinum toxin: from menace to medicine. In: Ward AB, Barnes MP, editors. Clinical uses of botulinum toxins. New York: Cambridge university press; 2007.
22. Møller E, Bakke M, Dalager T, Werdelin LM. Oromandibular dystonia involving the lateral pterygoid muscles: four cases with different complexity. *Mov Disord* 2007; 22: 785-90.
23. Ziegler CM, Haag C, Mühling J. Treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation with intramuscular botulinum toxin injection. *Clin Oral Investig* 2003; 7: 52-5.
24. Torres MAF, Aytés LB, Escoda CG. Salivary gland application of botulinum toxin for the treatment of sialorrhea. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12: 511-7.
25. Bakke M, Thorsen NM, Bardow A, Dalager T, Thomsen CE, Regeur L. Treatment of gustatory sweating with low-dose botulinum toxin A: A case report. *Acta Odontol Scand* 2006; 64: 129-33.
26. Monroy PG, da Fonesca MA. The use of botulinum toxin-a in the treatment of severe bruxism in a patient with autism: a case report. *Spec Care Dentist* 2006; 26: 37-9.
27. Bakke M, Møller E, Werdelin LM, Dalager T, Noriyuki K, Kreiborg S. Treatment of severe temporomandibular joint clicking with botulinum toxin in the lateral pterygoid muscle in two cases of anterior disc displacement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100: 693-700.
28. Khanna S, Jain S. Botox: the poison that heals. *Int Dent J* 2006; 56: 356-8.

Forfatteroplysning:

Mette Nelun Barfod, stud.odont.
Tandlægeskolen i København