

ABSTRACT

Orala läkemedelsbiverkningar

Kunskapen om läkemedelsbiverkningar i munhålan är dålig. Främsta orsaken till detta är att tandläkarna brister i sin rapportering av biverkningar.

Under åren 2009-2010 inkom till det svenska biverkningsregistret totalt endast 83 rapporter från tandläkare. En tredjedel av dessa var biverkningar av lokalanestetika. För artikain rapporterades fler och allvarligare biverkningar än för övriga lokalanestetika.

En fjärdedel av rapporterna handlade om bisfosfonatrelaterade osteonekroser i käkben (BRONJ). Detta var den enskilt mest rapporterade biverkningen.

Det är viktigt att tandläkare tar ett större ansvar för att rapportera läkemedelsbiverkningar. Genom att göra så, ökar kunskaperna och det framtida omhändertagandet av våra patienter kan förbättras och bli säkrare.

Orala läkemedelsbiverkningar

Johan Blomgren, övertandläkare, klinikchef, Specialkliniken för Sjukhustandvård och Oral Medicin SU/Östra, Folk tandvården Västra Götaland

Ellen Vinge, specialistläkare, docent i klinisk farmakologi, Landstinget i Kalmar län

Kunskap om läkemedelsbiverkningar fås genom kliniska prövningar och andra studier, men en viktig kunskapskälla är också den spontanrapportering av biverkningar, som görs. I Sverige har tandläkare en skyldighet att till Läkemedelsverket rapportera alla misstänkta biverkningar av nya läkemedel, som ej redan är kända som "vanliga" biverkningar. Därutöver ska alla allvarliga biverkningar, oförutsedda biverkningar samt biverkningar, som verkar öka i frekvens snarast rapporteras (1). Till det Svenska biverkningsregistret (SWEDIS) inkommer från hela hälso- och sjukvården varje år ca. 5.000 rapporter. Tandläkarnas andel utgör bara ca 0,5 %.

Läkemedelsbiverkningar

En läkemedelsbiverkning definieras av WHO som en icke önskad reaktion som uppstår vid normal användning av ett läkemedel för behandling av, profylax mot och diagnostik av sjukdomar (2).

Med denna definition är en del läkemedelsrelaterade reaktioner i samband med tandvård inte att betrakta som biverkningar. Hit hör feldoseringar, interaktioner och när preparatet ges på fel sätt. Många tandläkare betraktar en blödning hos en patient insatt på antikoagulantibehandling som en biverkning, men detta är inte en biverkning enligt WHO:s definition, då det tvärtom handlar om en önskad effekt av läkemedelsbehandlingen.

EUs regler för rapportering av biverkningar omfattar även förgiftningar och missbruk av läkemedel. Läkemedelsverkets riktlinjer säger att alla allvarliga biverkningar skall rapporteras, liksom nya oväntade biverkningar och sådana som ökar i frekvens (se www.lakemedelsverket.se). För nya läkemedel ska alla biverkningar rapporteras, utom de som anges som "vanliga" i FASS-texten (Farmaceutiska specialiteter i Sverige). För naturläkemedel och apotekstillverkade läkemedel gäller samma regler som för andra läkemedel. Det ställs inga krav på att rapportören skall bevisa ett orsakssamband mellan läkemedlet

EMNEORD

Drugs;
adverse effects;
oral

och reaktionen. Läkemedelsverket granskar och bedömer alla rapporter som kommer in, ofta i samarbete med andra länders läkemedelsmyndigheter.

Rapporterade biverkningar – ATC kod

Läkemedelsgrupp	ATC-kod	Antal läkemedel
Lokalbedövning för injektion	N01B B	35
Bisfosfonater	M05B A	21
Immunosuppressiva	L04A	13
Antibiotika, Antimykotika	J01 och J02	6
Lokalbehandling munhålan	A01	4
Övriga enstaka preparat		12
Summa:		91

Tabel 1. Av tandläkare rapporterade läkemedel med biverkningar 2009 – 2010. Under åren 2009 – 2010 inkom från tandläkare till det svenska biverkningsregistret 83 rapporter med biverkningar från 91 läkemedel.

Table 1. Adverse drug reactions. Reported by dentists to the Swedish Medical Product Agency during 2009 – 2010 (distributed by ATC-code).

Under åren 2009 – 2010 skickade svenska tandläkare in totalt 83 rapporter (91 anmälda preparat) om biverkningar (Tabell 1 och 2) (3). Drygt 1/3 är relaterade till lokalanestetika och ca 1/4 är relaterade till bisfosfonater (i de flesta fall perorala).

Trots ett litet underlag kan konstateras att Septocain, utan att vara det preparat som dominerar på den svenska marknaden, har relativt fler och allvarigare rapporter om biverkningar än övriga lokalanestetika (Tabell 3) (3).

Osteonekroser i käkbenet relaterade till bisfosfonater (BRONJ) utgör med 18 av 83 rapporter den vanligaste enskilda rapporterade biverkningen. Vi vet att här sannolikt finns en stor underrapportering. I Läkartidningen beskrevs år 2006 ett flertal fall av BRONJ (4). I det svenska biverkningsregistret fanns vid samma tidpunkt endast hälften så många rapporter. Detta visar tydligt på bristerna i tandläkarnas rapportering och motsvarande underrapportering gäller sannolikt även för andra orala läkemedelsbiverkningar.

Orala läkemedelsreaktioner

Ibland kan lokalt applicerade läkemedel ge upphov till reaktioner i munslemhinnan, men det är inte vanligt med allvarliga reaktioner i dessa fall. Något som har ökat under senare år är reaktioner orsakade av tandblekningsmedel. Även detta kan ifrågasättas som en läkemedelsbiverkning enligt WHO:s definition, men det är värdefullt att även skador som beror på problem vid användning eller hantering av produkterna anmäls.

Rapporter finns om reaktioner relaterade till t.ex. sköljning med klorhexidin, natriumfluorid, läkemedel mot svamp, och vid spolning av rotkanaler med natriumhypoklorit (Dakins lösning) (Fig. 1).

Rapporterade orala biverkningar vid systemisk läkemedelsbehandling är inte alltid av allvarlig grad, men innebär ofta stort lidande för patienten. Vi kan inom ramen för denna artikel bara ge några exempel.

Gingivala hyperplasier

Ca. 50 % av fenytoinbehandlade patienter, 30 % av ciklosporinbehandlade patienter och ca 1 % av patienter behandlade med calciumantagonister utvecklar gingivala hyperplasier (5,6). Tidigare sågs omfattande gingivala hyperplasier hos organtransplanterade patienter, vilka regelmässigt ordinerades en kombination av ciklosporin och kalciumflödeshämmare. Idag försöker man använda alternativa behandlingar.

Hypo- och hypersalivation

Den vanligaste intraorala läkemedelsbiverkningen är muntorr-

Rapporterade biverkningar – reaktion

Typ av biverkning	Antal rapporter
Osteonekros	18
Överkänslighetsreaktion	15
Cirkulationspåverkan	8
Slemhinnesår/nekros	7
Sensibilitetsstörning	5
Övriga biverkningar (< 3)	30
Summa:	83

Tabel 2. Av tandläkare rapporterade biverkningar 2009 – 2010. Under åren 2009 – 2010 inkom från tandläkare till det svenska biverkningsregistret 83 rapporter med biverkningar. Nedan listas de vanligaste biverkningarna.

Table 2. Adverse drug reactions. Reported by dentists to the Swedish Medical Product Agency during 2009 – 2010 (distributed by reaction).

Biverkningar – lokalbedövning

	Septocain (artikain)	Xylocain (lidokain)	Citanest (prilokain)
Sensibilitetsstörning	7		
Slemhinnesår/nekros	7		
Ischemi	3		
Nästäppa			3
Överkänslighetsreaktion	1	3	1
Övriga biverkningar	2	1	1
Oklar reaktion	4		2
Summa	24	4	7

Tabel 3. Av tandläkare rapporterade biverkningar från lokalbedövningspreparat 2009 – 2010.

Table 3. Adverse drug reaction reports regarding local anaesthetics during 2009 – 2010 (distributed by reaction and generic).

het. Det är visat att muntorrhet kan relateras till antalet läkemedel en patient medicinerar med, oavsett sort (7,8). I FASS (9) finns för över 100 preparat med muntorrhet angivet som en vanlig biverkning. Muntorrhet är ett komplext begrepp, som omfattar både patientens subjektiva uppfattning, xerostomi, och den objektivt uppmätta muntorrheten, hyposalivation. Förutom mängden saliv påverkas även salivens innehåll och konsistens.

Vid behandling med s.k. kolinesterashämmare (vid myastenia gravis), och vissa neuroleptika, ser man ofta en ökad salivation.

Infektioner

En ökad användning av immunosupprimerande läkemedel, leder till att fler patienter får problem från orala slemhinnor, alltifrån lättare svampinfektioner till svår mucositis med följd infektion av opportunistisk bakterieflora.

Stomatitis – Gingivitis - Sveda

Inflammatoriska reaktioner (stomatitis) finns rapporterat hos

Bisfosfonater M05B A

Generiskt namn	ATC-kod	Peroralt preparat	Intravenöst preparat
Klodronsyra	M05B A02	Bonefos	Bonefos
Pamidronsyra	M05B A03		Pamidronatdintrium Pamidronat Pamifos
Alendronsyra	M05B A04	Alenat Alendronat Fosamax	
Ibandronsyra	M05B A06	Bondronat Bonviva	Bondronat
Risedronsyra	M05B A07	Optinate	
Zoledronsyra	M05B A08		Aclasta Zometa

Bisfosfonater och kalcium M05B B

Generiskt namn	ATC-kod	Peroralt preparat	Intravenöst preparat
Etidronsyra + Calcium	M05B B01	Didronate	
Alendronsyra + Kolekalciferol	M05B B03	Fosavance	

Tabel 4. Exempel på perorala och intravenösa bisfosfonater på den svenska marknaden 2011.

Table 4. Bisphosphonates for oral and intravenous administration available on the Swedish market 2011.

Slemhinnesår



FIG. 1. Slemhinnesår efter spolning med natriumhypoklorit (Dakins lösning).

FIG. 1. Mucosal ulcer (after irrigation of root canal with chlorinated soda).

Stomatitis



FIG. 2. Deskvamativ stomatitis i munbotten orsakad av ACE-hämmare (enalapril).

FIG. 2. Mucositis (ACE inhibitor, enalapril).

bl.a. patienter med antiinflammatorisk behandling (NSAID och ASA), och hos patienter med blodtrycksbehandling med s.k. ACE-hämmare (Fig. 2). Reaktionen kan ibland bli mycket kraftig (10). Det är inte alltid att någon objektiv förändring i slemhinnan kan ses, men speciellt ACE-hämmare är kända för att kunna orsaka både munsveda och smakförändringar.

Osteonekroser

Den enskilt vanligaste anmälda läkemedelsbiverkningen i

munhålan 2009/2010 är käkbensnekros relaterad till behandling med BRONJ (Fig. 3). Bisfosfonater är en väletablerad medicinsk behandling av osteoporos, och även av maligna sjukdomar med skelettmastaser, och andra skelettmetabola sjukdomar (11). Preparaten (Tabell 4), har en mycket lång halveringstid, ibland upp mot 20 år. Vid intravenös administration blir den ackumulerade dosen i benet snabbt hög. Risken för nekrosutveckling ökar sannolikt med mängden inlagrad bisfosfonat. Därför är risken för nekrosutveckling större efter intravenös behandling än efter peroral behandling. Det finns några få rapporter om nekrosutveckling även i andra ben än käkben, men käkben, och då främst alveolärt ben i mandibeln dominerar kraftigt i rapporterna.

Kunskapen är bristfällig om vad som utlöser själva nekrosen. Risken är påtagligt ökad vid infektioner i käkbenet eller när benskadande ingrepp utförs (t.ex. extraktioner), men det finns också rapporter om BRONJ hos bisfosfonatbehandlade patienter utan föregående benskadande ingrepp (4,12,13). BRONJ är ett stort och aktuellt problem där omfattande forskning pågår. De medicinska vinsterna med bisfosfonatbehandling är stora och vi måste därför lära oss mekanismerna bakom BRONJ.

Diskussion

Både tandläkare och läkare behöver ha kunskaper om läkemedelsbiverkningar. Det är viktigt att patienten informeras om eventuella biverkningar och om hur dessa ska hanteras. Vid risk för muntorrhet är det t.ex. lämpligt att skriva ut något salivstimulerande preparat. Dessutom bör patienten uppmanas kontakta sin tandläkare för tätare revisionskontroller. Vid biverkningar måste både läkare och tandläkare snabbt förstå att det handlar om en läkemedelsbiverkning för att tidigt kunna sätta in adekvata åtgärder och därmed minimera skadan. Viktigt är också att allvarliga biverkningar anmäls så att nya erfarenheter av läkemedel kan samlas och återföras till nytta för framtida patienter.

KLINISK RELEVANS



Många läkemedel kan ge upphov till biverkningar i munhålan. Med god kunskap om dessa reaktioner kan patienterna tidigt få ett korrekt omhändertagande. Många biverkningar är relativt sällsynta och den enskilde tandläkaren kanske bara ser något enstaka fall. För att öka kunskaperna på området är det viktigt att alla tandläkare rapporterar de läkemedelsbiverkningar de misstänker. Man måste inte utreda eller bevisa att det rör sig om en läkemedelsbiverkning. Det viktiga är att man rapporterar. Genom den samlade kunskap som uppstår kan behandlingsprinciper skapas, till nytta för den enskilda patienten.

Käkbensnekros



FIG. 3. Käkbensnekros (BRONJ) efter peroral behandling med bisfosfonater i över 10 år (alendronat).

Fig. 3. Osteonecrosis (BRONJ) (oral bisphosphonate, alendronat).

Slutsats

För ett patientsäkert omhändertagande är det viktigt att tandläkare uppdaterar sina kunskaper om läkemedelsbiverkningar. Det är också viktigt att tandläkare tar ett större ansvar för rapportering av läkemedelsbiverkningar.

ABSTRACT (ENGLISH)

Oral adverse drug reactions

The knowledge of oral adverse effects from drugs is limited. This is mainly due to a lack of reported adverse effects from dentists. The Swedish register for adverse drug effects received a total of 83 reports (regarding 91 different drugs) from dental care during the years 2009/2010. One third of these reports concerned reactions to local anaesthetics. In this limited material Septocain®, a local anaesthetic that is not widely used in Sweden, had relatively more, and more serious reports of adverse effects than other local anaesthetics on the market.

A quarter of the reports concerned bisphosphonate related oral necrosis of the jaw. This was the most common adverse effect reported by dentists.

It is important that dentists take a greater responsibility in reporting oral adverse effects from drugs. Thereby new knowledge can be collected and used for the benefit of future patients.

Glose (svensk – dansk)

Munsveda – mundbrand

Referenser

1. Läkemedelsverkets föreskrifter om säkerhetsövervakning av läkemedel (LVFS) 2001:12.
2. Report of a WHO meeting. International drug monitoring: the role of national centres. WHO Technical Report 1972;498:1-25.
3. Läkemedelsverkets biverkningsdatabas, SWEDIS (genom Ingela Jacobsson, Läkemedelsverkets Regionala Biverkningscentrum, vid Universitetssjukhuset, Linköping, 2011-01-10).
4. Jarnbring F, Blomlöf J, Ulmner M et al. Bisfosfonater kan ge käkbensnekros. Patienter med malign skelettsjukdom i farozonen. Läkartidningen 2006;103:1741-3.
5. Harel-Raviv M, Eckler M, Lalani et al. Nifedipine-induced gingival hyperplasia. A comprehensive review and analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995;79:715-22.
6. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Drug-induced gingival overgrowth and its management. J R Coll Surg Edinb 1993;38:328-32.
7. Nederfors T, Isaksson R, Mörnstad H et al. Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population – relation to age, sex and pharmacotherapy. Community Dent Oral Epidemiol 1997;25:211-6.
8. 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.
9. FASS (Farmaceutiska specialiteter i Sverige) Läkemedelsindustriföreningens Service AB, Stockholm 2011; även www.FASS.se
10. Brown RS, Krakow AM, Douglas T et al. Scaled mouth syndrome caused by angiotensin converting enzyme inhibitors: two case reports. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997;83:665-7.
11. Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. Ann N Y Acad Sci 2006;1068:367-401.
12. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. J Oncol Pract 2006;2:7-14.
13. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper. J Bone Miner Metab 2010;28:365-83.

Deltag i debatten!

– Skriv dit eget indlæg, eller stil spørgsmål på Medlemsfora på Tdlnet.dk

TDLNET