

ABSTRACT

Denne oversigt er en introduktion til medicinske, ikkekosmetiske behandlinger med botulinumneurotoksin (BoNT) i det orofaciale område. Der fokuseres på de aktuelt mest anvendte, bedst dokumenterede og sikreste indikationer af særlig interesse for tandlæger i forbindelse med dystoni og sialoré. Medicinsk behandling med BoNT svarende til nugældende regler i Danmark foregår kun på specialklinikker, men introduktionen understreger også vigtigheden af tandlægens rolle med hensyn til korrekt diagnostik på baggrund af interdisciplinært samarbejde, præcis placering af injektionerne, registrering af behandlingseffekten og kontrol af den orale sundhed med hensyn til bivirkninger.

EMNEORD

Botulinum toxin | movement disorders | oromandibular dystonia | sialorhea



Korrespondanceansvarlig forfatter:

MERETE BAKKE

mbak@sund.ku.dk

Botulinumtoksin, et lægemiddel med potentiel interesse for tandlæger – en introduktion

MERETE BAKKE, professor, dr.odont., speciallæge, Klinisk Oral Fysiologi, Institut for Odontologi, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

► Artiklen er oprindeligt publiceret i Toxins 2022;14:667.

Tandlægebladet 2023;127:428-35

1. BOTULINUMTOKSINS VIRKNINGER

Botulinumtoksin (BoNT) er et ekstremt toksisk stof. Det er et neurotoksin, som dannes af bakterien *Clostridium botulinum* ved lave iltkoncentrationer. BoNT spredes typisk via kontaminerede fødevarer, der er mangelfuldt præserveret eller opbevares uhensigtsmæssigt. I midten af forrige århundrede opdagede man, at selv en lille dosis BoNT ved intramuskulær injektion kunne lamme muskelfunktionen lokalt i flere måneder. Derefter begyndte man at anvende BoNT til medicinske formål som fx lindring af strabismus (skelen) og blefarospasmer (ufrivillig blinke og øjenlågskontraktion). Siden er brugen af BoNT steget betydeligt, ikke mindst på grund af den voksende kosmetiske anvendelse mod rynker. Udover behandling af skeletmuskulatur bruges BoNT ved visse autonome lidelser (1,2). Smertebehandling er ligeledes blevet iværksat, udforsket og udført, især i forbindelse med neuropatisk smerte, hovedpine og migræne

FORKORTELSER

BoNT	botulinumtoksin
Botox	onabotulinumtoksin A
Myobloc/Neurobloc	botulinumtoksin B
OMD	oromandibulær dystoni
Xenon	incobotulinumtoksin A

(3-5). Blandt kontraindikationerne for anvendelse af BoNT kan nævnes kendt allergi over for BoNT, aktiv inflammation eller infektion på det planlagte injektionssted, graviditet, amning og kroniske degenerative neuromuskulære tilstande (6).

Baggrunden for de terapeutiske virkninger af periferet administreret BoNT på muskelaktivitet og sekretion er en forlænget hæmning af frigivelsen af neurotransmitteren acetylcholin, hvorved signalet fra nervesystemet til skeletmuskulatur og kirtler reduceres. Aktiviteten i intrafusale muskelfibre hæmmes ligeledes, hvorved de afferente impulser fra muskeltenene til centralnervesystemet reduceres, og dette bidrager yderligere til den terapeutiske virkning (3). Oprindeligt troede man, at forbindelsen mellem BoNT og smertelindring udelukkende hang sammen med effekten på reduceret muskelaktivitet i tilfælde af overkontraktion, krampe eller kontraktur. Den analgesi, der opnås ved hjælp af BoNT-injektioner, optræder imidlertid før hæmningen af muskelaktiviteten, varer længere end muskelsvækkelsen og har desuden virkning på det nociceptive system (7).

Udover acetylcholin kan også andre kemiske signalstoffer påvirkes i det injicerede område, fx glutamat, noradrenalin, serotonin, substans P, calcitonin gen-relateret peptid (CGRP) og adenosintrifosfat, og dette kan også bidrage til den antinociceptive virkning (3-5). Også retrograd aksontransport kan være involveret i de terapeutiske virkninger (8). Det har været foreslået, at virkningen af BoNT på smerte overvejende er en central virkning (9), men for de fleste smertetilstandes vedkommende mangler der stadig evidens for en virkning af BoNT. I randomiserede og blindede studier af persisterende myofasciale temporomandibulære lidelser varierer virkningen således fra ikkeeksisterende eller usikker til at være på niveau med virkningen af konservativ behandling med bidskinne (10-12).

Tandlæger og kæbekirurger har mere indsigt i det orofaciale områdes anatomi, funktion, diagnostik og behandling end de fleste andre sundhedspersoner. Det synes derfor berettiget, at de udfører behandling med medicinsk BoNT i dette område, men der er behov for både kompetenceudvikling og interdisciplinært samarbejde. Der er publiceret adskillige rapporter om anvendelse af BoNT i det oro-faciale område, men der er stadig mangel på videnskabelig litteratur af god kvalitet (13).

Som vist i Tabel 1 er der dog sikre og alment accepterede indikationer for medicinsk, ikkekosmetisk behandling med BoNT (2). I fremtiden kan BoNT måske også komme til at spille en rolle inden for tandplejen som supplerende behandlingsmulighed i situationer, hvor konventionel behandling ikke altid er effektiv, fx trismus, hypermobilitet, bruksisme og smertefuld mastikatorisk hypertrofi (14-18). Især kan behandling af excessiv bruksisme være relevant (19).

I en række lande udføres behandling med BoNT kun inden for et begrænset antal medicinske specialer, og som regel er behandlingen ikke tilladt for tandlæger, men der er voksende interesse for at ændre på dette. Denne oversigtsartikel er tænkt som en inspirationskilde for tandlæger, der har lyst til at begynde at bruge disse behandlinger, og der fokuseres på effekten på orofaciale muskler og spytkirtelfunktion, som er de sikreste områder at starte med.

2. OROMANDIBULÆR DYSTONI OG ANDRE BEVÆGELSESFORSTYRELSE I DET OROMANDIBULÆRE OMRÅDE

Oromandibulær dystoni (OMD) er en fokal bevægelsesforstyrrelse i kæber, tunge og mundhule, fx i form af ufrivillige bevægelser af mund og tunge, fx i forbindelse med mundåbning og -lukning eller tyggebevægelser. Der kan også være tale om gentagne små, men trættende kontraktioner af kæbemusklerne i hvileholdning (Fig. 1). Som følge heraf kan OMD hæmme eller undertrykke ansigtsmimik og funktioner som tygning, synkning og tale. Når OMD optræder sammen med blefarospasmer, anvender man ofte betegnelsen Meiges syndrom. Dystonien kan være idiopatisk, men kan også forårsages af hjerneskade eller -degeneration eller eksponering for visse lægemidler.

OMD reducerer patienternes livskvalitet og kan føre til vægttab, social isolation og depression (14). Overraskende nok fører den dystone muskelaktivitet og de ofte meget kraftige muskelkontraktioner kun sjældent til muskelsmerter, men der kan ofte konstateres en træthedsfølelse. Når mundåbningsmusklerne er involveret, kan der dog optræde overbelastning og habituel luksation af kæbeleddene, ligesom OMD i lukkemusklerne kan traumatisere læber, kinder, tunge og alveolarprocesser. Endvidere vil de gentagne ufrivillige bevægelser af mund og kæber typisk resultere i kraftigt tandslid og andre skader i ▶

Indikationer

Område	Diagnose	Beskrivelse
Ansigt	Hemifaciale spasmer	Uregelmæssige, ufrivillige muskelkontraktioner i den ene side af ansigtet
	Freys syndrom (syndroma auriculotemporalis)	Sved på kinden som følge af vævsskade i eller nær gl. parotis
Mund og kæber	Oromandibulær dystoni	Ufrivillige spændinger eller spasmer med abnorme bevægelser af kæbe og mund
	Hypersalivation/sialoré	Savlen som følge af forøget spytksekretion og/eller svækket synkefunktion

Tabel 1. Almindelige indikationer for medicinsk anvendelse af BoNT i det orofaciale område (2).

Table 1. Common indications for medical BoNT in the orofacial area (2).

Patient med oromandibulær dystoni

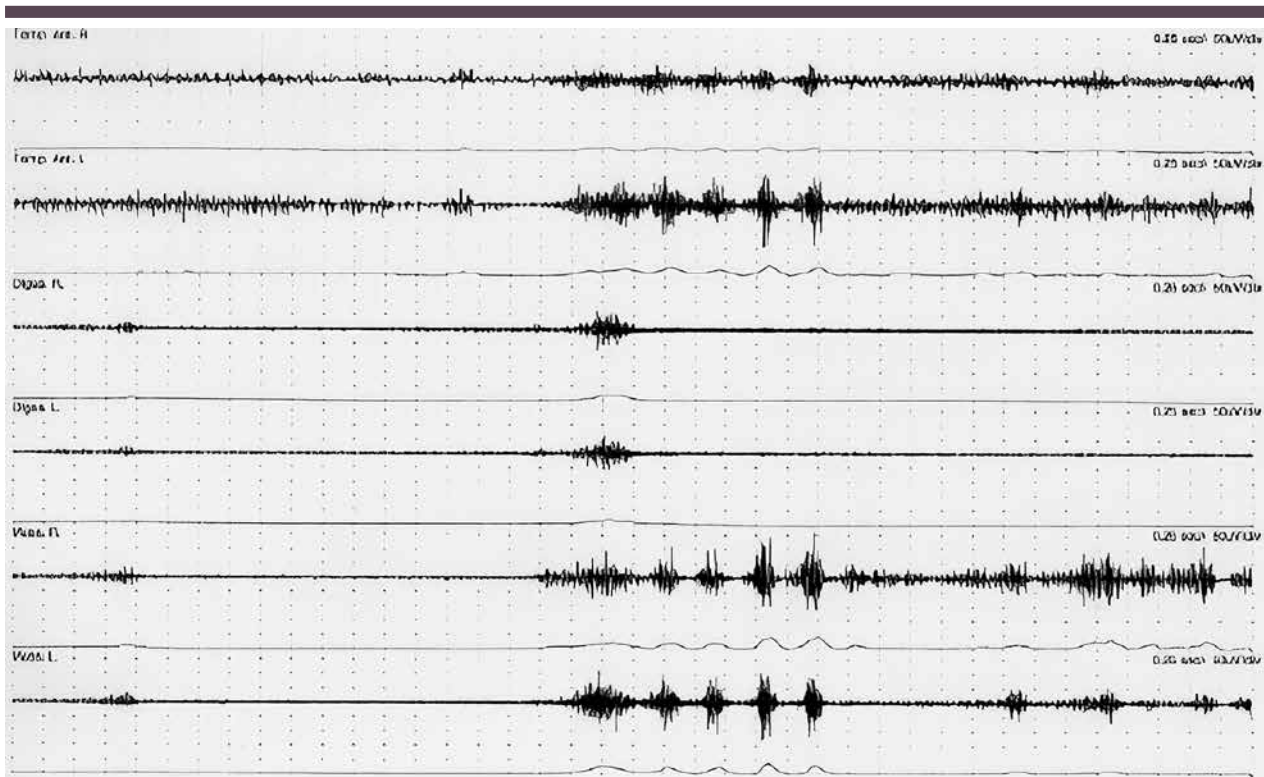


Fig. 1. Gentagen lille, men trættende dyston aktivitet i kæbemusklerne under "hvile" registreret med elektromyografi og overfladeelektroder hos en kvindelig patient med oromandibulær dystoni. Markante, synkronne aktivitetsudbrud i m. temporalis anterior i højre og venstre side (Temp. Ant. R. og L.) og m. masseter i højre og venstre side (Mass. R. og L.) med en varighed på 0,3-0,5 sek., vedvarende forhøjet aktivitet i m. temporalis (Temp. Ant. R. og L.) og beskedne dyston aktivitet i m. digastricus (Digas. R. og L.).

Fig. 1. Repeated small but tiring dystonic activity in the jaw muscles during "resting" posture recorded with electromyography and surface electrodes in a female patient with oromandibular dystonia. Marked, synchronous bursts of activity in the anterior temporal (Temp. Ant. R. and L.) and masseter muscles (Mass. R. and L.) with a duration of 0.3-0.5 s, continuous elevated activity in the temporal muscles (Temp. Ant. R. and L.), and little dystonic activity in digastric muscles (Digas. R. and L.).

Oromandibulær dystoni og bruksisme

	OMD (ICD-11: 8A02 - Dystonilidelser)	Bruksisme (ICD-11: 13DA0E.7 - Dentofaciale Anomalier)
Faglige ansvarsområde	Neurologi	Odontologi
Kliniske karakteristika	Vågen tilstand	Hovedsagelig under søvn
Smerte	Ingen eller kun let ømhed, men træthed i dagens løb og om aftenen	Smerte eller ømhed i tyggemuslerne og spændingshovedpine, ofte værst om morgenen eller ved opvågningen
Tandslid og -traumer		Udtalt eller patologisk tandslid Tandinfraktioner og -frakturer Slid eller beskadigelse af tandrestaureringer
Udløsende faktorer	Idiopatisk årsag eller forårsaget af hjerneskade eller lægemidler	Usikker årsag eller fysiologiske og psykosociale faktorer
Forværende faktorer		Psykologisk stress
Primær behandling	BoNT og lægemidler	Flad, plan og hård stabiliseringskinne (RFS bidskinne)
Supplerende behandling	Flad, plan stabiliserende bidskinne	BoNT

Table 2. Sammenligning mellem oromandibulær dystoni (OMD) og bruksisme (21).

Table 2. Comparison between oromandibular dystonia (OMD) and bruxism (21).

tandsættet samt atrofi af processus alveolaris og problemer med adaptation af proteser (20). Derfor vil nogle patienter opleve en vis forbedring ved anvendelse af bidskinner (21).

Det kan være vanskeligt at diagnosticere OMD, og patienter bliver ofte fejldiagnosticeret og fejlbehandlet på grund af overlappning mellem tandlægers og andre medicinske specialers arbejdsområder samt utilstrækkeligt samarbejde (22). OMD kan desuden forveksles med bruksisme. Tabel 2 viser ligheder og forskelle, og differentialdiagnostik kræver både neurologisk, odontologisk og anatomisk indsigt (22). Foruden OMD er der også andre neurologiske tilstande, der kan optræde i det orofaciale område. Således kan tremor, spasmer, kramper eller kontrakturer opstå som følge af neurologiske forstyrrelser som Parkinsons sygdom og cerebral parese, og palliative indgreb er påkrævet for at forebygge bidlæsioner i tunge, læber og kinder hos retarderede, handicappede eller hypermobile personer.

Der findes ingen definitiv kur for OMD. Aktuelt anses injektion af BoNT for at være den foretrukne behandling ved OMD, og der er solid evidens for, at det er en sikker og effektiv behandling (23). Undersøgelser og metaanalyser af kliniske fund har således vist, at injektioner af BoNT er effektive med hensyn til reduktion af dystone bevægelser hos patienter med OMD, hvis behandlingen udføres korrekt af en erfaren kliniker (24,25). Behandlingseffekten med BoNT er midlertidig, men med korrekt dosering og korrekt identifikation og behandling af de dystone muskler opnås fuld effekt omkring en uge efter injektion af BoNT, og virkningen er optimal de næste 1½-2 måneder (2). Eftersom neuromuskulær transmission langsomt gendannes, genoprettes muskelfunktionen, og virkningen aftager efter 3-6 måneder. Følgelig skal BoNT-behandling typisk gentages 3-4 gange pr. år. De fleste patienter oplever en signifikant forbedring efter behandlingen, men mærker dog stadig visse funktionelle begrænsninger, typisk i relation til kæbebevægelser og kommunikation (19). I det oromandibulære område med små muskelgrupper, livsvigtige funktioner og sarte anatomiske strukturer er det afgørende, at injektionen af BoNT foretages meget præcist (2). Diffusion fra injektionsstedet og spredning til uønskede områder kan føre til betydeligt om end kortvarigt

Klinisk relevans

Injektioner med botulinumtoksin er, når de vejledes med elektromyografi og ultrasonografi, sikre, effektive og reversible behandlinger af visse orofaciale muskellidelser og problemer med savlen. Behandlingerne bør foretages i et tværfagligt samarbejde og under regelmæssig kontrol af den orale sundhed.

ubehag. Som regel responderer dystoni i lukkemusklerne mest forudsigeligt, mens injektion ved dystoni i åbnemusklerne er mere kompliceret; men resultaterne bliver bedre, efterhånden som den kliniske erfaring vokser (26).

3. INJEKTION AF BoNT I DE OROMANDIBULÆRE MUSKLER

De BoNT-præparater, der typisk anvendes i det orofaciale område, er først og fremmest Botox (onabotulinumtoksin A) og Xeomin (incobotulinumtoksin A) og eventuelt også Dysport (abobotulinumtoksin A) og Myobloc/Neurobloc (botulinumtoksin B). I modsætning til andre lægemidler er der ikke nogen direkte korrelation mellem dosisenhederne for alle BoNT-præparater, og formuleringerne er ikke identiske eller ækvivalente for alle typer (27). Forslag til anbefalede doseringer for de enkelte muskler vises i Tabel 3 (2). Det er dog tilrådeligt at begynde med en lav dosis, første gang man behandler en muskel hos en patient. Ved behandling af m. digastricus (anteriore bug) bør man desuden informere patienten om, at injektion af BoNT kan medføre midlertidigt synkebesvær. Behandlingen gentages sædvanligvis 3-4 gange pr. år. Det er påkrævet at foretage omhyggelige kontrolundersøgelser, så doseringer og målområder om nødvendigt kan justeres. Kontrolundersøgelserne bør også inkludere subjektiv evaluering ved hjælp af visuelle analogskalaer og spørgeskemaer vedrørende tyggeevne og andre orale funktioner, så tilstandens alvorlighed kan bedømmes (19). ▶

Dosering til de enkelte muskler

Oromandibulære muskler	Maksimal aktiv kontraktion	Dosering af Botox / Xeomin pr. muskel og side
Temporalis Masseter Pterygoideus medialis	Mundlukning - kraftigt sammenbid	10-45 IE
Digastricus venter anterior	Mundåbning - maksimal åbning	5-10 IE
Pterygoideus lateralis	Mundåbning - sidebevægelser og protrusion	10-45 IE
Orbicularis oris	Spidsning af læber	5-10 IE

Tabel 3. Oromandibulære muskler, deres maksimale aktivering samt anbefalede doser af BoNT type A (Botox og Xeomin). Enhederne (IE) angives for én muskel i én side og m. orbicularis oris for hver side af over- og underlæben. Bemærk, at den totale dosis i én behandlingssession ikke bør overstige 400 IE (2).

Table 3. Oromandibular muscles, their maximal activation, and recommended doses of BoNT type A (Botox and Xeomin). Units (IU) are shown for one muscle in one side and for the orbicularis oris muscle for each side of the upper and lower part of the lip. Note that the total dose in one session should not exceed 400 IU (2).

Bemærk også, at gentagne BoNT-behandlinger gennem flere år kan forårsage reduceret bidkraft, muskelatrofi og formentlig også knogletab (28,2). De kortsigtede effekter af standardbehandling på muskelaktivitet og bidkraft hos en patient med OMD og markant tandslid kan ses i Fig. 2.

I betragtning af de potentielle alvorlige bivirkninger som fx dysfagi skal man udvise stor forsigtighed under injektionen. Derfor er der mange undersøgere, der anvender og anbefaler brug af elektromyografi (EMG) eller eventuelt ultrasonografi til at målrette proceduren. Det er vigtigt at identificere og ramme de afficerede muskler korrekt, uanset om indikationen er OMD, kontrakturer, tremor, spasmer eller krampes. Hvis man ikke er fortrolig med det mulige injektionssted i de pågældende muskler, letter det proceduren, hvis man i forvejen kontrollerer de aktuelle musklers placering og anatomiske forhold og, hvis det er muligt, palperer dem under maksimal frivillig kontraktion (se Tabel 3). Standarddesinfektionsprocedurer skal anvendes ved injektion gennem huden. Injektion af BoNT sker bedst og sikrest ved hjælp af en kanyleelektrode til EMG-vejledning

(2) og bekræftelse af den dystone aktivitet (30). Det er vist, at BoNT diffunderer 1-1,5 cm ud fra injektionsstedet (31). Antallet af injektionssteder pr. muskel angives at variere fra et til fem (30,31). Ved små muskler vil injektion af et enkelt lille depot være udmærket (31). Jo færre injektionssteder, jo mindre smerte og rødme i huden i relation til behandlingen.

Før indgiften kan den korrekte placering af kanyleelektroden bekræftes ved tilstedeværelse af et interferensmønster under maksimal muskelaktivitet, og dystoni kan bekræftes af ufrivillig aktivitet under hvile. Uden disse sikkerhedsforanstaltninger kan der ske fejlplacering af BoNT, og en tilstræbt behandling af m. masseter kan i stedet resultere i mundtørhed på grund af den tætte relation mellem musklen og glandula parotis.

Ved perkutan injektion til m. masseter ligger indstiksstedet i den nederste halvdel af musklens superficiele del, til m. temporalis er det i den anteriore voluminøse del, til m. pterygoideus medialis på den mediale side af ramus lige oven for fusionen med masseterslyngen og til m. digastricus i den anteriore bug. Ved m. orbicularis oris ligger injektionsstedet i de protruderende

Patient med dystoni

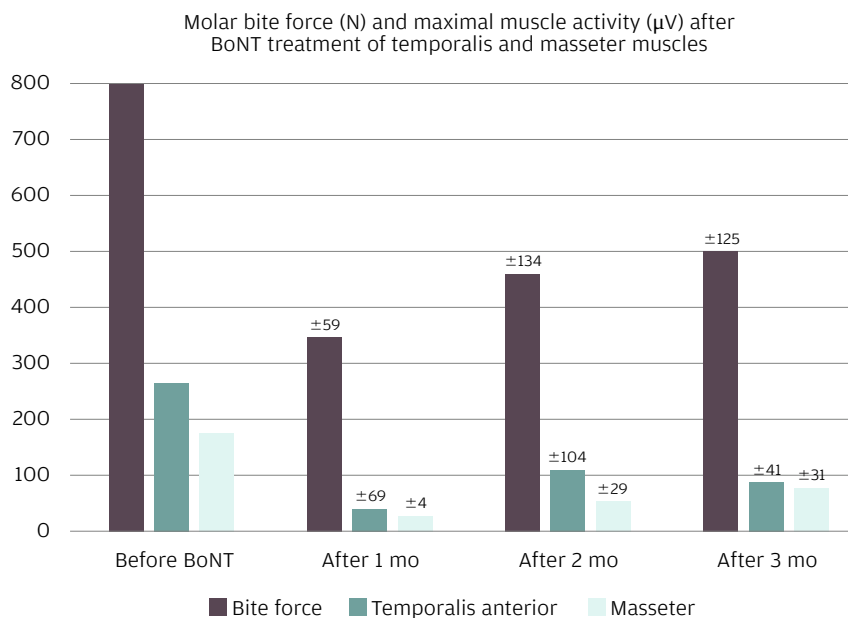


Fig. 2. Effekt af behandling med BoNT-A på mandlig patient med mundlukningsdystoni. Bilateral behandling i m. temporalis anterior og m. masseter (20-40 IE pr. muskel, enkeltinjektioner styret med elektromyografi). Maksimal bidkraft er målt med unilaterale kraft-transducere i molarområdet, og det gennemsnitlige niveau for maksimal frivillig kontraktion ved sammenbid i interkuspitationsposition er målt med overfladeelektroder over musklerne. Værdierne før behandlingsstart (Before BoNT) og gennemsnitsresultaterne (gennemsnit \pm SD) efter 1, 2, og 3 måneder er baseret på i alt 15 registreringssessioner (3-4 pr. år igennem 15 år). Bemærk den markante reduktion af værdierne efter behandlingsstart og stigningen fra en måned til to og tre måneder efter (muskelfunktionen forventes genoprettet og effekten aftaget efter 3-6 måneder).

Fig. 2. The effect of BoNT-A treatment in a male with jaw-closing dystonia. Bilateral treatment in the anterior temporal and masseter muscles (20-40 IU per muscle as single injections with EMG guidance) on maximal bite force (measured with a unilateral force transducer in the molar region) and the average level of maximal voluntary contraction during biting in the intercuspal position (measured with surface electrodes over the muscles). Values initially before start of first treatment (Before BoNT) and average results (Mean \pm SD after 1, 2, and 3 months) from a total of 15 recording sessions (3-4 times per year through 15 years). Note, the marked reduction in values after start of treatment, and also the increase again from 1 month to 2 and 3 months after (muscle function is expected to be restored and the effect ceased after 3-6 months).

de dele lige over prolabet i overlæben og lige under prolabet i underlæben. M. pterygoideus lateralis rammes bedst intraoralt fra, hvor der er direkte adgang for palpation og injektion. Nåleinsertionsretning er posteriort og lidt lateralt parallelt med overkæbemolarenes facialflader.

4. SPYTSEKRETION OG SIALORÉ

Under normale fysiologiske omstændigheder udgør spyttsekretion omkring 1-1,5 l pr. dag. Sekretionshastigheden er større under tygning og ved smagsstimulation end under hvile (32), og spyttet synkes sædvanligvis ubevidst. Den ustimulerede hvilesekretionshastighed af helsepyt er 0,2-0,5 ml pr. minut i vågen tilstand og praktisk taget lig nul under søvn. De vigtigste spytkirtler er glandulae parotis og glandulae submandibulares, som tilsammen står for størstedelen af spytproduktionen (33). Disse kirtler har forskellige funktionsmønstre. Den stimulerede spyttsekretion sker hovedsagelig i gll. parotis, som befinder sig i tæt relation til og lateralt for mm. masseteres. Den ustimulerede sekretion under hvile sker derimod især i gll. submandibulares langs indersiden af corpus mandibulae.

Sialoré eller savlen er karakteriseret ved manglende evne til at kontrollere mundhulens sekretioner, hvilket medfører store mængder saliva i orofarynx og utilsigtet spytflåd ud af munden. Dette sker om dagen uden for måltiderne og forekommer sjældent hos raske individer efter femårsalderen. Sialoré ses hyppigt hos neurologiske patienter og anses for et betydeligt klinisk og socialt handicap. Tilstanden kan inddeles i overvejende anterior, dvs. gennem læberne når insuffICIENT læbelukke forårsager udstrømning af saliva fra mundhulen, og i posterior, hvor der kan forekomme aspiration, hosten og risiko for lungebetændelse (34). Svær sialoré kan også forårsage hudirritation omkring munden. Patienterne er typisk storforbrugere af lommetørklæder, papirservietter, stofservietter, hagesmække og tørklæder i bestræbelserne på at holde mund, hage og klæder

fri for spyt. Denne konsekvens af sialoré bevirker ofte forringet livskvalitet i form af ubehag, social forlegenhed og begrænsning i aktiviteter.

Ophobning af saliva i mundhulen skyldes som oftest ikke regulær hypersalivation (såkaldt primær sialoré), men snarere en svækket synkefunktion (sekundær sialoré), og tilstanden kan faktisk også forekomme ved lave spyttsekretionsrater. Primær sialoré forekommer gerne i relation til gastroøsofageal refluxsygdom, graviditet eller som bivirkning ved farmakologisk behandling (2). Sekundær sialoré skyldes derimod ofte neurodegenerative sygdomme som amyotrofisk lateral sklerose og Parkinsons sygdom, der påvirker synkecentre i medulla og pons, de motoriske neuroner eller de kortikale og subkortikale centre, der initierer og regulerer synkeprocessen.

5. BEHANDLING AF SIALORÉ MED BoNT

Sialoré er tidligere blevet behandlet med metoder, der enten er temmelig ineffektive, som fx træning, eller meget invasive, som kirurgi eller strålebehandling. I modsætning hertil er BoNT en meget lovende og reversibel behandling, der dog skal gentages med regelmæssige mellemrum. Efter injektioner med Botox i begge parotiskirtler (25-40 IE) og begge submandibulære kirtler (15-30 IE) kan både savlen og spytflåd reduceres i løbet af to uger med maksimale reduktioner på 30-40 % (33).

Ved intraglandulær injektion af BoNT i de større spytkirtler sker der en blokade af den neurogene (parasympatiske) kontrol af spyttsekretionen ca. en uge efter injektionen, og virkningen varer i 3-6 måneder, dvs. lige så længe som virkningen af BoNT på musklerne (3). Det er imidlertid afgørende, at de relevante kirtler rammes præcist. Selvom dette kan opnås ved hjælp af anatomiske landemærker, er vejledning med ultrasonografi dog at foretrække, da dette øger behandlingssikkerheden. I hænderne på en erfaren behandler kan det korrekte indstikssted hurtigt identificeres ved hjælp af denne non-invasive billeddiagno- ▶

Behandling af sialoré

Forfattere	Studie	Patienter	Dosering: Kirtler / BoNT	Vejledning
Jost, Friedman, Michel et al., 2019 (35)	Randomiseret, placebo-kontrolleret, dobbeltblindt studie	Voksne med Parkinsons sygdom, slagtilfælde eller traumatisk hjerneskade	Parotis 30 IE bilateralt + submandibularis 20 IE bilateralt (alle Xeomin)	Alle med ultralyd
Ruiz-Roca, Pons-Fuster & Lopez-Jorne, 2019 (38)	Systematisk oversigt over 21 studier	Hovedsagelig ældre med Parkinsons sygdom	I de fleste tilfælde både parotis og submandibularis (hovedsagelig BoNT-A, ingen konsensus om doser eller BoNT-type)	43 % med ultralyd, øvrige med anatomiske landemærker eller palpation
Hung, Liao, Lin et al., 2021 (39)	Systematisk oversigt og metaanalyse over 21 studier	Børn med cerebral parese	62 % både parotis og submandibularis bilateralt (90 % Botox, ingen konsensus om doser, dog ikke over 4 IE/kg)	81 % med ultralyd

Tabel 4. Rapporter om BoNT-behandling af kronisk sialoré.

Table 4. Reports on BoNT treatments of chronic sialorrhea.

stiske metode (35). Før behandlingen påbegyndes, er det vigtigt at registrere hyppigheden og omfanget af savlen samt de problemer, tilstanden medfører. Registreringen af tilstanden før og efter behandling bør omfatte måling af den ustimulerede spysekretionshastighed samt en klassifikation af problemets alvorlighed og hyppighed, fx ad modum Thomas-Stonell & Greenberg (36). Optælling af antallet af papirservietter, lommetørklæder og lignende, der anvendes pr. dag eller uge, kan give et godt supplerende indtryk af behandlingens effekt.

Et nyere stort prospektivt, randomiseret, dobbeltblindt og placebokontrolleret multicenterstudie har tydeligt vist, at 100 IE Xeomin, (30 IE i hver gl. parotis og 20 IE i hver gl. submandibularis) er en effektiv og skånsom behandling af kronisk sialoré hos voksne patienter (37). Der var en signifikant reduktion af den ustimulerede sekretionsrate efter fire uger, og reduktionen var også signifikant større end ved placebo. Endvidere var der kun få bivirkninger, fx 3-5 % med mundtørhed og 0-3 % med dysfagi (Tabel 4).

I en systematisk oversigt over voksne med Parkinsons sygdom viste alle 21 studier en reduktion i sialoré, men der var ikke enighed om indstiksstedet (et eller flere punkter) eller doseringen af toksinet (39). En tilsvarende oversigt over 21 studier af børn med cerebral parese fandt ligeledes, at injektion af BoNT-A (primært med Botox og ultralydsvejledning) var en sikker, reversibel og effektiv behandling af savlen hos børn, selvom der blev anvendt forskellige indstiksteder og doseringer. Der var også enighed om, at den totale dosis ikke måtte overstige 4 IE/kg (40).

På den korte bane blev der i disse artikler kun påvist få bivirkninger ved intraglandulære BoNT-injektioner. Der har dog været rapporteret ændringer i spyttets viskositet, og koncentrationerne af totalprotein og amylase stiger almindeligvis, når sekretionsraten falder (33,41). Spyttet ændrer altså karakter fra klar og vandig til klæbrig og skummende. Dette kan få betydning over tid, da spyttet spiller en signifikant rolle i opretholdelsen af et symbiotisk forhold mellem den orale mikrobiota og værtsorganismen, og den naturlige balance i det orale mikro-

biom ofte forskybtes ved tilstande med spytkirteldysfunktion med risiko for udvikling af gingivitis, caries eller svampeinfektion (41). Man kunne derfor forvente lignende forandringer, hvis BoNT-behandling fortsættes gennem mange år, men indtil videre er evidensen på dette område utilstrækkelig (42). Der er kun fundet mindre ændringer i spyttet hos patienter efter vellykket BoNT-behandling, fx forhøjet forekomst af laktobaciller og amylase (32,43); men på grund af den mulige risiko for komplikationer ved langvarig behandling bør patienter i behandling med intraglandulære BoNT-injektioner indkaldes til regelmæssige odontologiske undersøgelser med henblik på forebyggelse og behandling af eventuelle orale bivirkninger.

6. KONKLUSIONER

Tandlægers teoretiske og praktiske baggrund kan gøre dem i stand til at foretage injektioner med BoNT efter supplerende træning og afhængig af de gældende nationale retningslinjer og autorisationer. Der er flere tilstande i det oromandibulære område, der kan have gavn af en sådan behandling. Inden for tandlægenes ansvarsområde drejer det sig aktuelt især om muskellidelser og sialoré, hvor anvendelsen af BoNT er sikker, effektiv og reversibel. Disse lidelser og problemer hænger generelt ikke sammen med smerte, men snarere med orale funktionsforstyrrelser, social forlegenhed og nedsat livskvalitet.

Tværfagligt samarbejde mellem tandlæger og neurologer og/eller otologer er af afgørende betydning for præcis diagnostik og behandling. I forbindelse med den kliniske undersøgelse ved muskellidelser er elektromyografiske registreringer et relevant supplement til nøjagtig vurdering af, hvilke muskler der er involveret, og hvilke afvigelse der er til stede. Ved sialoré er måling af den ustimulerede spytsekretion relevant for præcis diagnostik og efterfølgende kontrol. Med henblik på at opnå de bedste resultater og minimere eller forebygge bivirkninger er det vigtigt at anvende standarddoseringer, vejledning af BoNT-injektionerne ved hjælp af elektromyografi eller ultrasonografi samt regelmæssige og standardiserede behandlingsintervaller og kontrolundersøgelser. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

BOTULINUM TOXIN, A DRUG WITH POTENTIAL INTEREST FOR DENTISTS - AN INTRODUCTION

The review is an introduction to medical, non-cosmetic treatments with botulinum neurotoxin (BoNT) in the orofacial region. It focuses on the current most common, best-documented and safest indications of interest for dentists in terms of dys-

tonia and sialorrhoea. These conditions are recommended to start with and suitable to gain better skill and experience with BoNT. The introduction also stresses the importance of correct diagnostics based on interdisciplinary cooperation, precise targeting of the injections, measurements of treatment effect, and control of the oral health with regard to side effects.

LITTERATUR

1. Bakke M, Møller E, Dalager T. Botulinum toxin – Et lægemiddel af potentiel interesse for tandlæger. *Tandlægebladet* 2013;117:894-9.
2. Bakke M, Dalager T, Møller E. What clinical strategies are applied for botulinum toxin injection in the oromandibular region? In: Rosales R, Dressler D, eds. *Botulinum toxin therapy manual for dystonia and spasticity*. Rijeka: InTech, 2016;79-95.
3. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R et al. Botulinum neurotoxins: Biology, pharmacology, and toxicology. *Pharmacol Rev* 2017;69:200-35.
4. Park J, Park JP. Botulinum toxin for the treatment of neuropathic pain. *Toxins* 2017;9:260.
5. Sandrini G, De Icco R, Tassorelli C et al. Botulinum neurotoxin type A for the treatment of pain: Not just in migraine and trigeminal neuralgia. *J Headache Pain* 2017;18:38.
6. Mor N, Tang C, Blitzer A. Temporomandibular myofascial pain treated with botulinum toxin injection. *Toxins* 2015;7:2791-800.
7. Wheeler A, Smith HS. Botulinum toxins: Mechanisms of action, antinociception and clinical applications. *Toxicology* 2013;306:124-46.
8. Waskitho A, Yamamoto Y, Raman S et al. Peripherally administered botulinum toxin type A localizes bilaterally in trigeminal ganglia of animal model. *Toxins* 2021;13:704.
9. Matak I, Lacković Z. Botulinum toxin A, brain and pain. *Prog Neurobiol* 2014;119-20:39-59.
10. 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.
11. Machado D, Martimbianco ALC, Bussadori SK et al. Botulinum toxin type A for painful temporomandibular disorders: Systematic review and meta-analysis. *J Pain* 2020;21:281-93.
12. De la Torre Canales G, Alvarez-Pinzon N, Muñoz-Lora VRM et al. Efficacy and safety of botulinum toxin type A on persistent myofascial pain: A randomized clinical trial. *Toxins* 2020;12:395.
13. Srivastava S, Kharbanda S, Pal US et al. Application of botulinum toxin in dentistry: A comprehensive review. *Natl J Maxillofac Surg* 2015;6:152-9.
14. Bakke M, Baram S, Dalager T et al. Oromandibular dystonia, mental distress and oro-facial dysfunction – A follow-up 8-10 years after start of treatment with botulinum toxin. *J Oral Rehabil* 2019;46:441-9.
15. Bakke M, Møller E, Werdelin LM et al. 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.
16. 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.
17. Yoshida K. Botulinum neurotoxin injection for the treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation with and without neurogenic muscular hyperactivity. *Toxins* 2018;10:174.
18. Yoshida K. Effects of botulinum toxin type A on pain among trigeminal neuralgia, myofascial temporomandibular disorders, and oromandibular dystonia. *Toxins* 2021;13:605.
19. 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.
20. 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.
21. De Meyer M, Vereecke L, Bottenberg P et al. Oral appliances in the treatment of oromandibular dystonia: A systematic review. *Acta Neurol Belg* 2020;120:831-6.
22. Kjelde ABT, Rasmussen HS, Bakke M. Oromandibulær dystoni. *Tandlægebladet* 2021;125: 658-63.
23. Tan EK, Jankovic J. Botulinum toxin A in patients with oromandibular dystonia: Long-term follow-up. *Neurology* 1999;53:2102-7.
24. Yoshida K. Botulinum toxin therapy for oromandibular dystonia and other movement disorders in the stomatognathic system. *Toxins* 2022;14:282.
25. Dadgardoust PD, Rosales RL, Asuncion RM et al. Botulinum neurotoxin a therapy efficacy and safety for oromandibular dystonia: A meta-analysis. *J Neural Transm* 2019;126:141-8.
26. Comella CL. Systematic review of botulinum toxin treatment for oromandibular dystonia. *Toxicon* 2018;147:96-9.
27. Choudhury S, Baker MR, Chatterjee S et al. Botulinum toxin: An update on pharmacology and newer products in development. *Toxins* 2021;13:58.
28. Balanta-Melo J, Toto-Ibacache V, Kupczik K et al. Mandibular bone loss after masticatory muscles intervention with botulinum toxin: An approach from basic research to clinical findings. *Toxins* 2019;11:84.
29. Kahn A, Kün-Darbois JD, Bertin H et al. Mandibular bone effects of botulinum toxin injections in masticatory muscles in adult. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2020;129:100-8.
30. 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.
31. Sinclair CF, Gurey LE, Blitzer A. Oromandibular dystonia: Long-term management with botulinum toxin. *Laryngoscope* 2013;123:3078-83.
32. Jost WH, Bäumer T, Laskaw R et al. Therapy of sialorrhea with botulinum neurotoxin. *Neurol Ther* 2019;8:273-88.
33. 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 Odont Scand* 2011;69:151-7.
34. Bakke M, Bardow A, Møller E. Severe drooling and treatment with botulinum toxin. *Perspect Swallowing Swallowing Disord (Dysphagia)* 2012;21:15-21.
35. Jost WH. The option of sonographic guidance in botulinum toxin injection for drooling in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2016;123:51-5.
36. Thomas-Stonell N, Greenberg SJ. Three treatment approaches and clinical factors in the reduction of drooling. *Dysphagia* 1988;3:73-8.
37. Jost WH, Friedman A, Michel O et al. SIAxi: Placebo-controlled, randomized, double-blind study of incobotulinumtoxin A for sialorrhea. *Neurology* 2019;92:e1982-91.
38. Ruiz-Roca JA, Pons-Fuster E, Lopez-Jorne P. Effectiveness of the botulinum toxin for treating sialorrhea in patients with Parkinson's disease: A systematic review. *J Clin Med* 2019;8:317.
39. Hung SA, Liao CL, Lin WP et al. Botulinum toxin injections for treatment of drooling in children with cerebral palsy: A systematic review and meta-analysis. *Children* 2021;8:1089.
40. Tiigimäe-Saar J, Taba P, Tamme T. Does the botulinum neurotoxin type A treatment for sialorrhea change oral health? *Clin Oral Invest* 2017;21:795-800.
41. Lyng Pedersen AM, Belstrøm D. The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. *J Dent* 2019;80 (Supp 1):S3-12.
42. Corrêa LB, Basso MB, Sousa-Pinto B et al. Oral health effects of botulinum toxin treatment for drooling: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2021;26: e172-80.
43. Tiigimäe-Saar J, Tamme T, Rosenthal M et al. Saliva changes in Parkinson's disease patients after injection of botulinum neurotoxin type A. *Neurol Sci* 2018;39:871-7.