

Johan Blomgren och Ellen Vinge

Orala läkemedelsbiverkningar

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

Faktaramme

I Norge skal legemiddelbivirkninger rapporteres til RELIS (www.relis.no) på skjema som finnes der. Se også informasjon fra Statens legemiddelverk (www.slv.no under Meld bivirkninger:)

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

Under åren 2009–2010 skickade svenska tandläkare in totalt 83 rapporter (91 anmälda preparat) om biverkningar, se tabel 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 allvarligare rapporter om biverkningar än övriga lokalanestetika, se tabel 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

Författare

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

Hovedpunkter

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

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.

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 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.

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

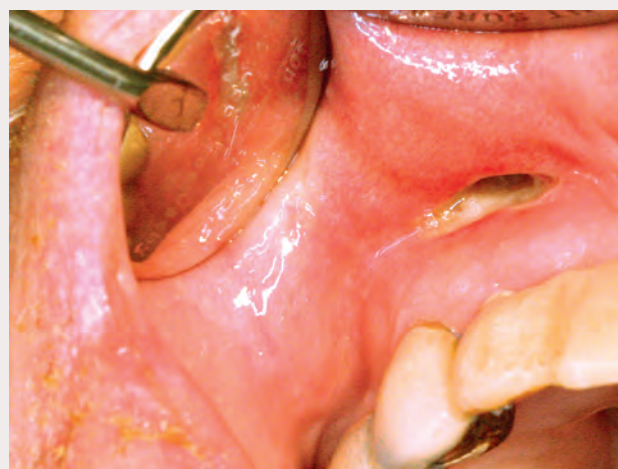
Tabel 3. Av tandläkare rapporterade biverkningar från lokalbedövningspreparat 2009–2010.

	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

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 värde-



Figur 1. Slemhinnesår efter spolning [skylling] med natriumhypoklorit (Dakins lösning).

fullt 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) (figur 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 muntorrhet. Det är visat att muntorrhet kan relateras till antalet läkemedel en patient medicinerar med, oavsett sort (7, 8). I FASS (9) [tillsvarer norske Felleskatalogen] finns 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



Figur 2. Deskvamativ stomatit i munbotten orsakad av ACE-hämmare (enalapril).



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

lättare svampinfektioner till svår mucositis med följd infektion av opportunistisk bakterieflora.

Stomatitis – Gingivitis – Sveda

Inflammatoriska reaktioner (stomatitis) finns rapporterat hos bl.a. patienter med antiinflammatorisk behandling (NSAID och ASA), och hos patienter med blodtrycksbehandling med s.k. ACE-hämmare (figur 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 [munnsvie, «burning mouth»] och smakförändringar.

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

Bisfosfonater M05B A			
Generiskt namn	ATC-kod	Peroralt preparat	Intravenöst preparat
Klodronsyra	M05B A02	Bonefos	Bonefos
Pamidronsyra	M05B A03		Pamidronatdinatrium Pamidronat Pamifos
Alendronsyra	M05B A04	Alenat Alendronat Fosamax	
Ibandronsyra	M05B A06	Bondronat Bonviva Optinate	Bondronat
Risedronsyra	M05B A07		
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	

Osteonekroser

Den enskilt vanligaste anmälda läkemedelsbiverkningen i munhålan 2009/2010 är käkbensnekros relaterad till behandling med BRONJ (figur. 3). Bisfosfonater är en väletablerad medicinsk behandling av osteoporos, och även av maligna sjukdomar med skelettmetastaser, och andra skelettmetabola sjukdomar (11). Preparaten i 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 uppma-

nas 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.

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.

English summary

Blomgren J, Vinge E.

Oral adverse effects from drugs

Nor Tannlegeforen Tid. 2012; 122: 24–27

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.

Referenser

1. Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS) 2001: 12.
2. WHO Technical Report No 498: International Drug Monitoring, The Role of National Centres (Geneva 1972).
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 Radiol Endod. 1995; 79: 715–22.
6. Seymour R, Ellis J, Thomason J. Drug-induced gingival overgrowth and its management. Review. 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 2010; även www.FASS.se
10. Brown R, Krakow M, Douglas T et al. «Scaled mouth syndrome» caused by angiotensin converting enzyme inhibitors. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod. 1997; 83: 665–7
11. Russel RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. Review. Ann N Y Acad Sci. 2006; 1068: 367–401.
12. Ruggiero S, Gralow J, Marx R et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. 2006 www.jopasco.org
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.

Adresse: Johan Blomgren, Folk tandvården Västra Götaland, Kliniken för Sjukhustandvård och Oral medicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Östra, SE-416 85 Göteborg, Sverige. E-post: johan.blomgren@vgregion.se