

Tema Munnhulen

I Tidsskriftet nr. 9–10/2006 publiseres flere artikler om munnhulen.

Serien er kommet i stand gjennom et samarbeid mellom redaksjonen og redaktør

Gudrun Sangnes i *Den norske tannlegeforenings Tidende*.

Artiklene er redigert av medisinsk redaktør Petter Gjersvik.

Nr. 9/2006

Munnhulen – odontologi eller medisin?	Knut Tornes	Side 1194
Vurdering av tannskader ved legevakt	Helge Risheim	Side 1212–3
Sykdommer som affiserer hud og munnslimhinne	Dag Sollesnes Holsen, Anne Christine Johannessen	Side 1214–7
Orale manifestasjoner ved HIV-infeksjon	Svein Steinsvoll, Bente Brokstad Herlofson	Side 1218–21

Nr. 10/2006

Kontaktallergi i munnhulen	Tore Morken, Nils Roar Gjerdet	Side 1342–4
Legemiddelbivirkninger i munnhulen	Per Løkken, Lasse A. Skoglund	Side 1345–8
Hvordan påvirkes munnhulen av kreftbehandling?	Bente Brokstad Herlofson, Kristine Løken	Side 1349–52

Det biologiske samspillet mellom munnhule og systemsykdom stiller krav til godt samarbeid mellom leger og tannleger

Munnhulen – odontologi eller medisin?

Munnhulen er fysisk lett å undersøke. Medisinen i tidligere tider anså gransking av tunge og munnhule som et viktig redskap til å stille et vidt spekter av diagnoser.

Systematisk undersøkelse av munnhulen i dag er mer målrettet hos pasienter med symptomer fra hals og munn og ved rutineundersøkelse hos tannlegen. Mange systemiske tilstander kan gi orale manifestasjoner (1–3), og sykdommer og kroniske betennelser i munn og tenner kan være opphav til sykdommer annet sted i kroppen (4). I en innstilling fra Sosialkomiteen i 2001 (Innst. S. 194) står det at «Komiteen mener at det skille som eksisterer mellom tannhelse og øvrig helse, fremstår som kunstig, fordi sykdommer i munnhulen påvirker den allmenne helsetilstanden på linje med, og noen ganger også i større grad, enn ved annen sykdom. Følgetilstander av tannsykdommer kan for eksempel være feilernæring, vekttap, generelle infeksjonssykdommer og hjerteinfarkt.»

I samarbeid med Tannlegeforeningens Tidende publiserer Tidsskriftet i dette og i neste nummer flere artikler om tilstander i munnhulen som både leger og tannleger kan møte i klinisk praksis. Målet med artiklene er å rette søkelyset på biologiske forhold mellom sykdommer i munnhulen og i resten av kroppen. Slik kunnskap er like viktig for leger som for tannleger, og i mange tilfeller er et godt samarbeid mellom de to profesjonene av stor betydning for pasientene. Uklare ansvarsforhold gagnar ikke pasientene (5).

Tannskader utgjør ikke folkehelsemessig et stort problem, men for den enkelte pasient er det å miste en eller flere tenner en traumatisk opplevelse, slik Risheim påpeker i sin artikkel om vurdering av tannskader ved legevakt (6). Mens varige følgetilstander etter adekvat behandlet kjevebrudd er relativt sjeldent, varer tap av tenner livet ut og kan gi pasienten mange problemer, også av økonomisk art. Pasienter med tannskader kommer ofte til legevakt primært, og tidsaspektet kan være viktig for å redde skadede tenner. Primær-vakter på legevakt og skadestuer bør derfor være kjent med enkel diagnostikk og enkle behandlingstiltak ved tannskader. Videre henvisning til tannlege er nesten alltid nødvendig. Organisert tannlegevakt er imidlertid lite utbygd utenfor de store byene, og her må samarbeidet mellom tannhelsesektoren og den øvrige helsetjenesten bli bedre. I større byer har mange sykehus etter hvert fått egne seksjoner med odontologisk ekspertise.

Diagnostikk av hud- og slimhinneforandringer er ofte basert på klinisk skjønn. Det gjelder å forbinde kliniske forandringer i hud og slimhinner med tidligere kliniske erfaringer og gjerne benytte tilgjengelige atlas, Internett og nylig publiserte artikler om emnet. Immunsviktilstander, som HIV-infeksjon, kan gi karakteristiske manifestasjoner i munnhulen, slik Steinsvoll & Brokstad Herlofson omtaler i sin artikkel (1). Mange sykdommer affiserer hud og slimhinner samtidig, slik Sollesnes Holsen & Johannessen gjør grundig rede for (3), og ved mistanke om slike spesifikke hudsykdommer er det en diagnostisk svikt ikke å undersøke munnhulen. Orale forandringene blir ofte påvist og behandlet av tannlegen, mens eventuelle hudlesjoner får liten oppmerksomhet eller behandles av lege separat. Det må derfor stimuleres til bedre koordinering av så vel diagnostikk som av felles behandlingsopplegg. Denne temaserien, som publiseres samtidig i legenes og tannlegenes tidsskrifter, kan bidra til dette. Komende artikler tar for seg emner der samarbeid mellom de to profesjonene også er av stor betydning, nemlig kontaktallergi i munnhulen,

legemiddelbivirkninger i munnhulen og hvordan munnhulen påvirkes av kreftbehandling. Også kjeveleddssykdommer og ansiktssmerter, samt funksjonelle kjeveplager, som er omtalt i Tidsskriftet tidligere (7), er områder der det er behov for diskusjon mellom leger og tannleger. Mange pasienter kan få god hjelp uten å bli henvist til spesialist.

I enkelte land, blant annet Østerrike og land i Sør-Europa, er en tannlege en spesialist innen medisinen, på samme måte som en øylege eller øre-nese-hals-lege, og har dermed nære relasjoner til medisinen for øvrig. I USA og Nord-Europa ble odontologi i sin tid opprettet som et eget universitetsstudium, atskilt fra medisinen og med stor vekt på klinisk og manuell trening. Slike separate utdanningsveier har utvilsomt ført til en viss avstand mellom de to yrkesgruppene, også når det gjelder samarbeid om felles pasienter. Dagens medisin- og odontologistudenter har en del felles basalfag, mens den kliniske delen av utdanningen foregår helt atskilt. I læreplanen for odontologistudiet legges det etter hvert større vekt på teoretisk kunnskap innen medisinske fag. En sammenslåing av det medisinske og det odontologiske fakultet diskuteres ved Universitetet i Bergen, noe som kan bidra til bedre samarbeid og forståelse mellom de to yrkesgruppene.

I USA har det i flere år pågått en diskusjon om tittelen «dentist» bør byttes ut med «oral physician», ettersom tannlegen gjennom studiet opparbeider solid kunnskap om medisinske forhold i munnhulen (8). Medisinstudiet vier munnhulen relativt liten oppmerksomhet. Munnlege vil kanskje beskrive bedre hva dagens og morgendagens tannleger skal bedrive, men tannlege er en så innarbeidet tittel i befolkningen at den ikke bør forandres. Men odontologi som fag er i forandring og vil nærme seg medisinen på noen felt. Kjeve- og oralkirurgiske klinikker ved sykehusene har stor ekspertise i grenseland mellom odontologi og medisin. Et enda nærmere samarbeid mellom medisin og odontologi, både på allmennpraksis- og spesialistnivå, vil være god ressursutnyttning og komme pasientene til gode. Dette er et ansvar for både leger og tannleger.

Knut Tornes

knut.tornes@helse-bergen.no

Knut Tornes (f. 1943) er tannlege, spesialist i oral kirurgi, avdelingsleder ved Kjevekirurgisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus og professor II ved Det odontologiske fakultet, Universitetet i Bergen.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Steinsvoll S, Herlofson BB. Orale manifestasjoner ved HIV-infeksjon. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 1218–21.
- Steinsvoll S. En 35 år gammel pasient med aggressiv periodontitt. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 613–4.
- Holsen DS, Johannessen AC. Sykdommer som affiserer hud og munnslimhinne. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 1214–7.
- Moen K. Oral implications of rheumatoid arthritis. A clinical and immunological approach. Doktoravhandling. Bergen: Universitetet i Bergen, 2005.
- Thrane PS. Sykdommer i munnhulen – hvem gjør hva? Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2465.
- Risheim H. Vurdering av tannskader ved legevakt. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 1212–3.
- Malt UF, Malt EA, Blomhoff S et al. Funksjonelle somatiske lidelser – en oversikt. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1379–84.
- Giddon DB. Should dentists become «oral physicians»? Yes, dentists should become «oral physicians». J Am Dent Assoc 2004; 135: 438–42.

Vurdering av tannskader ved legevakt

Sammendrag

Bakgrunn. Mange pasienter med ansiktsskader vurderes og behandles primært ved legevakt eller lokalsykehus. Skader som involverer tenner og kjevekam, dentoalveolære skader, forekommer hyppig. Om lag halvparten av alle barn vil pådra seg en slik skade innen voksen alder.

Materiale og metode. Artikkelen omhandler primær vurdering og behandling av tann- og kjeveskader hos pasienter med ansiktsskader basert på retningslinjer for initial behandling fra internasjonal litteratur.

Resultater og fortolkning. Dentoalveolære skader kan være bagatellmessige i forhold til pasientens øvrige skader, men oversette skader kan føre til tidlig tap av tenner og kjevebein, noe som senere vil vanskeliggjøre den protetiske rehabilitering. Tidlig og korrekt diagnose og behandling er avgjørende for prognosen. Dokumentasjon er viktig for eventuelle forsikringsutbetalinger og trygdeytelser. Tidsfaktoren er prognostisk viktig ved utslåtte (eksartikulerte) permanente tenner. En eksartikulert tann krever umiddelbar replantasjon av pasienten selv eller personer på skadested. Er dette ikke gjennomførbart, skal tannen oppbevares fuktig inntil den kan replanteres.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 1194

Legevakt eller vakthavende lege på sykehus vil ofte foreta den initiale diagnostikk og behandling av pasienter med ansiktsskader, ofte kombinert med dentoalveolære skader. Undersøkelser har vist at 5–10 % av traumatiserte pasienter som kommer til akuttmottak i sykehus har tannskader, og 74 % av pasientene med dentoalveolær skade er 15 år eller yngre (1, 2).

Et lite antall medisinske prosedyrer fører også til iatrogene skader på tenner. I et tiårsmateriale fant man at 0,06 % av alle endoskopi- og intubasjonsprosedyrer førte til dentoalveolær skade (3). Tannskader kan også oppstå i forbindelse med krampeanfoll ved epilepsi eller medikamentmisbruk. Behandlende helsepersonell bør derfor ha et minimum av kunnskap om diagnostikk og behandling av slike skader. Artikkelen er ment å gi leger en kort oversikt over primærbehandling og diagnosekriterier for tannskader.

Årsaker

Omtrent halvparten av alle barn vil ha hatt en eller annen form for tannskade innen voksen alder (4). I melketannsettet oppstår skader hyppigst i alderen 2–3 år, og i det permanente tannsett ved 9–10 års alder.

Tannskader oppstår hyppigst som følge av traume ved fall, sportsaktiviteter, lek, voldsskader eller trafikkuhell. Treffes tannen direkte vil den kunne fraktureres eller forandre stilling, og i slike tilfeller er gjennomgående bløtdelsskader i leppen vanligere. Leppen kan også fungere som en støtpute og fordele kraften over flere tenner, og redusere faren for fraktur av tennene.

Symptomer og kliniske funn

Pasientene kan klage over smerte, løse tenner, nummenhet i leppe, innskrenket gap og endrede bittforhold. Det er viktig å utelukke kjevebrudd og brudd på kjevekam. Mandibulafrakturer forekommer hyppigst og utgjør omtrent 50 % av alle ansiktsfrakturer (5).

Den kliniske undersøkelsen bør begynne med inspeksjon av ansiktet med tanke på hevelse, hematom og hudlacerasjoner. Hudlacerasjon under haken er typisk ved frakturer i mandibula lokalisert til kjeveleddsregion og midtlinje (symfyse). Palpasjon av mandibulas nedre kant fra midtlinjen til kjeveleddsregion gjøres best stående bak pasienten. Hevelse, palpable step og ømhet kan være tegn på fraktur. Ved frakturer i corpus og angulus mandibulae kan n. alveolaris

inferior skades, og dette vil gi nedsatt sensibilitet i underleppen. Blødning fra øregangen kan skyldes rift i øregangshuden oppstått som følge av fraktur i collum mandibulae. Pasienten skal utspørres om det har oppstått endringer ved sambitt (okklusjon), og dette inspiseres når pasienten biter sammen. Det kan være tre grunner til endret okklusjon: kjevefraktur, hydroks eller dislokasjon i kjeveledd eller tannskade, som for eksempel en tann ute av stilling.

Munnhulen undersøkes systematisk med godt lys. Gingiva og mucosa undersøkes med tanke på lacerasjoner og hematomer. Hematom sublingvalt er patognomonisk for mandibulafraktur. Tennene undersøkes med tanke på stillingsforandring, mobilitet og synlige frakturer. Forekommer det flere løse tenner i et område, må man undersøke om selve kjevekammen beveger seg sammen med tennene. Det må gjøres rede for utslåtte tenner. Tannfragmenter kan være aspirert, svelget eller være lokalisert i bløtvevet i leppen. Tannfragmenter i leppen oppdages lettest ved bimanuell palpasjon, ev. supplert med røntgenundersøkelse av bløtvevet. Antall tenner som er skadet, skadetype og tidspunkt skal noteres i journalen. Dette er viktig for vurdering av prognosen for utslåtte tenner og for forsikringsutbetalinger og trygdeytelser til senere tannbehandling.

Bløtdelsskader

Ved en tredel av tannskadene forekommer bløtdelsskader som affiserer gingiva og lepperegion. Gjennomgående kuttskader i leppe lukkes i tre lag med resorberbar sutur i mucosa og muskulatur, og hudsuturer. Overgang hud-lepperødt markeres for injeksjon av anestesi, da denne må adapteres eksakt. Overflatiske hudavskrap, ekskoriasjoner, må ev. skrubbes inntil alle synlige forurensende partikler er fjernet. Slimhinnelacerasjoner intraoralt skal adapteres med resorberbar sutur, spesielt for å dekke blottlagt bein.



Hovedbudskap

- Skader av tenner forekommer hyppig, særlig hos barn
- Utslåtte tenner skal replanteres umiddelbart eller oppbevares i melk, fysiologisk saltvann eller i munnhulen inntil de kan replanteres
- Melketenner skal ikke replanteres



Figur 1 Komplisert kronefraktur som involverer dentin og emalje med blottlagt pulpavev, ofte med hypersensitivitet og smerter



Figur 3 Tannen replanteres med fingertrykk i alveolen uten å berøre rotoverflaten. Noter emaljefraktur på nabotannen

Kjevefrakturer

Røntgenundersøkelse utføres ved klinisk mistanke om kjevefraktur. Ved ortopantomogram (OPG) påvises de fleste mandibulafrakturer og gir samtidig en god oversikt over tenner i tilfeller med omfattende tannskader. Ortopantomogram har en betydelig høyere deteksjonsrate for mandibulafrakturer enn konvensjonelle lateralbilder av mandibula (6). CT-undersøkelse av ansiktsskjelett med reformaterte snitt vil gi ytterligere informasjon om frakturlokalisasjon.

Tannfrakturer

Kronefrakturer innbefatter bruddskader i emalje og dentin i tannkronen. Skader hvor tannens pulpa ikke er blottlagt benevnes ukompliserte kronefrakturer og er den vanligste skade på permanente tenner (5). Ved blottlagt pulpavev (fig 1) benevnes skaden komplisert kronefraktur. Pasienten bør informeres om å kontakte tannlege snarest for vurdering. Avbrutt tannfragment bør oppbevares fuktig og medbringes til tannlegen, da dette ofte kan limes til tannen igjen med et godt kosmetisk resultat.

Tannluksasjoner

Ved sublaksasjon er tannen øm og mobil, men ikke slått ut av stilling. Det kan være blødning fra tannkjøttslommen som følge av skade på periodontale fibrer. Pasienten bør følges opp av tannlege, da senkomplikasjoner i form av pulpanekrose og behov for rotfylling kan oppstå. Tegn på slik skade kan være fargeforandring av tannen. Spesielt bør foreldre informeres om å kontakte tannlege dersom tenner forandrer farge etter traume mot fronttannregion. Grå eller blålig misfarging av tannen kan være tegn på pulpanekrose, som kan resultere i en betennelsesreaksjon rundt rotspissen. Oppstår dette i en melketann, kan det medføre skade på det underliggende permanente tannanlegg som er under utvikling.

Ved luksasjoner er tannen slått ut av stilling, og dette er den vanligste skade i melketannsettet (4). Behandlingen av melketenner vurderes individuelt med hensyn til risiko for skade på underliggende permanente tannanlegg. Permanente tenner replaseres med fingertrykk til normal stilling, og okklusjon kontrolleres. Tannen fikseres i 3–4 uker. Pasienten bør tilses av tannlege som øyeblikkelig hjelp (7).

Processus alveolaris-frakturer

Fraktur av processus alveolaris med tilhørende tenner gir ofte et stort okklusjonsproblem. Fragmentet repositioneres og fikseres i 4–5 uker. Dette klassifiseres som en åpen fraktur, og penicillinprofylakse er indisert. Pasienten bør tilses som øyeblikkelig hjelp (7) av tannlege eller kjevekirurg/oralkirurg.

Eksartikulasjon

Ved eksartikulasjon (avulsjon) er tannen slått helt ut, og det er en tom tannalveol (e-fig 2). Oftest dreier det seg om overkjevens sentrale incisiv. Den viktigste prognostiske faktor for utslåtte tenner er tiden som går til tannen er replantert. Uttørring skader rothinnefibrene (periodontalligamentet), noe som kan føre til at tannroten på sikt resorberes. Den kritiske tid er fem minutter for utslåtte tenner med fullt utviklet rot (voksne) og 20 minutter for tenner med ufullstendig rotdannelse (barn og unge) (8). Tidspersoen inntil replantasjon kan forlenges noen timer om tannen oppbevares fuktig (9) i melk, fysiologisk saltvann eller saliva (munnhulen) (10). Oppbevaring i vanlig vann kan gi en osmotisk indusert skade på rothinnefibrene. Hos barn og unge er det viktig at utslåtte tenner replanteres selv om det er gått lang tid etter skaden. Selv om langtidsprognosen er dårlig, kan tannen fungere som midlertidig plassholder og opprettholde høyden på kjeveammen, slik at forholdene for en senere permanent tannerstating (tannimplantat) optimaliseres.

Pasienter som tar telefonisk kontakt og opplyser om traume hvor en tann er slått ut, skal informeres om å replantere den umiddelbart og deretter kontakte tannlege, også utenom kontortid. Er rotoverflaten synlig

forurenset, skylles den først kortvarig (ti sekunder) i rent vann. Rotflaten må ikke skrubbes eller rengjøres mekanisk. Ved replantasjon skal man unngå å berøre rotoverflaten for å unngå ytterligere skade på rothinnefibrene (fig 3). Det kan av og til være nødvendig å bedøve området med infiltrasjon av lokal anestesi i overgangsfolden. Koagler skylles ev. ut fra tannalveolen. Tannen settes forsiktig på plass, den skal ikke presses på plass da dette vil skade rotoverflaten. Dersom man føler motstand, fjernes tannen og oppbevares fuktig, og tannalveolen inspiseres. Dersom beinbiter er slått inn i alveolen, må disse reponeres før tannen replanteres.

Etter replantasjon henvises pasienten som øyeblikkelig hjelp til tannlege for fiksering (e-fig 4) og oppfølging av den replanterte tannen. De fleste replanterte tenner må rotfylles i etterkant, vanligvis innen 2–3 uker (8). Tetanusvaksine må vurderes, og det er vanlig å gi antibiotikaproylakse med fenoksymetylpenicillin i en uke. Melketenner skal ikke replanteres, da dette kan føre til skade på de permanente tannanlegg.

Manglende behandling ved eksartikulasjon kan på lang sikt gi svært uheldige konsekvenser for pasienten i form av for tidlig tanntap, tap av kjevebein og vanskeligheter med å fremstille tilfredsstillende tannerstatinger. Best prognose har tenner som replanteres innen fem minutter (8, 9). Med unntak av utslåtte tenner er prognosen for akutte tannskader i liten grad tidsrelatert (7).

Manuskriptet ble godkjent 18.8. 2005.

e-fig 2 og e-fig 4 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

- Galea H. An investigation of dental injuries treated in an acute care general hospital. *J Am Dent Assoc* 1984; 109: 434–8.
- Luz J, Di Mase F. Incidence of dentoalveolar injuries in hospital emergency room patients. *Endod Dent Traumatol* 1994; 10: 188–90.
- Skeie A, Schwartz O. Traumatic injuries of the teeth in connection with general anesthesia and the effect of use of mouthguards. *Endod Dent Traumatol* 1999; 15: 33–6.
- Andreasen JO, Ravn JJ. Epidemiology of traumatic dental injuries to primary and permanent teeth in a Danish population sample. *Int J Oral Surg* 1972; 1: 235–9.
- Ellis E, Moos KF, El-Attar A. Ten years of mandibular fractures: an analysis of 2,137 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 59: 120–9.
- Chayra GA, Meador LR, Laskin DM. Comparison of panoramic and standard radiographs for the diagnosis of mandibular fracture. *J Oral Maxillofacial Surg* 1986; 44: 677–9.
- Andreasen JO, Andreasen FM, Skeie A et al. Effect of treatment delay upon pulp and periodontal healing of traumatic dental injuries – a review article. *Dent Traumatol* 2002; 18: 116–28.
- Andreasen JO, Andreasen FM, Bakland L et al. Traumatic dental injuries – a manual. København: Munksgaard, 2003.
- Andreasen JO, Borum MK, Jacobsen HL et al. Replantation of 400 avulsed incisors. 4. Factors related to periodontal ligament healing. *Endod Dent Traumatol* 1995; 11: 76–9.
- Olson B, Mailhot J, Anderson R et al. Comparison of various transport media on human periodontal ligament cell viability. *J Endod* 1997; 23: 676–9.

Sykdommer som affiserer hud og munnslimhinne

Sammendrag

Bakgrunn. En rekke sykdommer kan gi forandringer i både hud og munnslimhinne.

Materiale og metode. Denne artikkelen, som er basert på aktuell litteratur og egne kliniske erfaringer, gir en oversikt over arvelige, autoimmune og andre inflammatoriske tilstander som kan affisere både hud og munnslimhinne.

Resultater. Av de aktuelle sykdommene forekommer lichen planus, erythema multiforme og lupus erythematosus hyppigst og har oftest god prognose. De blemmedannende sykdommene bulløst pemfigoid og pemfigus er sjeldne og medfører betydelig morbiditet, noe som ofte krever aggressiv immunosuppressiv behandling. Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse er potensielt livstruende tilstander. Det samme gjelder alvorlige former av epidermolysis bullosa, som er en gruppe genetisk betingede sykdommer med ulik arvegang og klinisk uttrykksform.

Fortolkning. Leger og tannleger bør ha kjennskap til kliniske presentasjonsformer og muligheter for diagnostikk av disse sykdommene. Histologisk vurdering og immunfluorescensundersøkelse er viktige supplementter til klinisk undersøkelse.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 1194

Dag Sollesnes Holsen

dag.holsen@helse-bergen.no
Hudavdelingen
Haukeland Universitetssjukehus
5021 Bergen

Anne Christine Johannessen

Odontologisk institutt –
oral patologi og rettsodontologi
Det odontologiske fakultet
Universitetet i Bergen

Både hud og munnslimhinne er kledd av flerlaget plateepitel, og mange sykdommer kan manifestere seg i begge organer. Hudaffeksjonen kan forutgå slimhinneforandringene og vice versa. Vi gjennomgår i denne artikkelen noen sentrale hud- og slimhinnesykdommer, særlig genetiske, autoimmune og andre inflammatoriske tilstander, med vekt på klinisk presentasjon og diagnostikk.

Infeksiøse sykdommer og kreft omtales ikke. Artikkelen bygger i hovedsak på oversiktsartikler i sentrale tidsskrifter og lærebøker i munnhulesykdommer og dermatologi (1, 2), foruten egen klinisk erfaring.

Epidermolysis bullosa

Epidermolysis bullosa er en gruppe sjeldne, medfødte sykdommer som skyldes defekter i overgangssonen mellom epitel og bindevev. På basis av elektronmikroskopi, molekylær-genetiske undersøkelser og klinisk forløp inndeles disse sykdommene i hovedgruppene simplex, junctionalis og dystrophica (3). Både autosomt dominant og autosomt recessiv arvegang er beskrevet.

Epidermolysis bullosa kan være til stede ved fødselen eller debutere i tidlig barnealder. Kardinalsymptomet er residiverende bulladanning som følge av tangentielle traumer mot hud og slimhinner. Blommene kan tilhele med eller uten arrdanning. Det kliniske forløpet varierer sterkt. Mens lettgradige tilfeller av simplexvarianten kun affiserer huden og ofte «brenner ut» i voksen alder, er andre typer av tilstanden preget av uttalt og vedvarende affeksjon av både hud og munnslimhinne. Tannemaljedefekter ses hyppig. Andre slimhinner, negler og hårfollikler kan også affiseres. Subtypen epidermolysis bullosa junctionalis Herlitz er letal i spedbarns- eller tidlig småbarnsalder. Epidermolysis bullosa dystrophica Hallopeau-Siemens gir utbredt affeksjon av slimhinner i munn, pharynx og oesophagus og kompli-

seres av strikturerende arrdanning. Tilstanden er også assosiert med sterkt økt risiko for plateepitelkarsinom i huden, hvilket ofte er dødelig hos disse pasientene.

Behandlingen av epidermolysis bullosa er symptomatisk. Tannbehandling og prosedyrer som krever intubasjonsanestesi bør foregå hos spesialister som har erfaring med tilstanden, oftest ved universitetsklinikkene. Genetisk veiledning er essensielt.

Andre arvelige tilstander som affiserer hud og munnslimhinne er svært sjeldne (ramme 1).

Autoimmune blemmedannende tilstander

Pemfigusgruppen

Pemfigussykdommene er autoimmune hud- og slimhinnesykdommer karakterisert ved intraepitelial blemmedanning som følge av at kontakten mellom epitelcellene brytes ned (akantolyse). De overflatiske blommene brister lett og etterlater seg smertefulle sårflater med fare for væsketap og elektrolyttforstyrrelser. Nikolskys tegn er positivt, dvs. at ikke-affisert perilesjonell hud løsner når man skyver på den. I munnslimhinnen finnes typisk utbredte og smertefulle erosjoner som tilhele langsomt, men uten arrdanning.

Funn ved histologiske prøver og immunfluorescensundersøkelse er typiske (tab 1), og det kan påvises sirkulerende antistoffer mot keratinocyttantigener. Basert på hvor i epitelet spaltningen skjer, inndeles sykdommen i pemfigus vulgaris, pemphigus vegetans, pemphigus foliaceus og pemphigus erythematosus. De to sistnevnte er rene hudsykdommer, mens pemphigus vegetans oppfattes som en sjelden variant av pemphigus vulgaris. Selv om pemphigus vulgaris er den hyppigst forekommende varianten, er tilstanden sjelden, med en årlig incidens på 0,1–0,5 tilfeller per 100 000 individer (4). Den ram-

Hovedbudskap

- Mange sykdommer kan affisere både hud og munnslimhinne, men den kliniske presentasjonen er ofte ulik
- Hudaffeksjonen kan komme forut for slimhinneforandringene og omvendt
- Histologisk undersøkelse og immunfluorescensundersøkelse er viktige hjelpemidler i diagnostikken

mer oftest personer mellom 40 og 60 år, men kan forekomme i alle aldersgrupper.

Hos et flertall av pasientene debuterer pemphigus vulgaris med munnhulelesjoner, hyppigst i kinnslimhinnen, mens hudforandringene gjerne tilkommer flere måneder senere (5, 6). Andre slimhinner, som i pharynx, larynx, oesophagus, conjunctiva og anogenitalt, affiseres i varierende grad. Tilstanden er alvorlig med høy morbiditet og var tidligere forbundet med svært høy mortalitet (70–90 %), sekundært til infeksjoner, ernæringsproblemer og væske-/elektrolyttforstyrrelser. Moderne immunosuppressiv behandling har redusert mortaliteten til under 10 % (4), men gir hyppige og alvorlige bivirkninger.

Paraneoplastisk pemfigus

Paraneoplastisk pemfigus er en sjelden tilstand som forekommer hos pasienter med malign grunnlidelse, som oftest av lymfoid type. Hudforandringene kan ha et mer varierende utseende enn ved pemphigus vulgaris. Munnslimhinnen er oftest affisert, og andre slimhinner kan også være det. Histologiske prøver og funn ved immunfluorescensundersøkelse er mer variable enn ved pemphigus vulgaris. Tilstanden er behandlingsresistent, og prognosen er dårlig og dels avhengig av grunnsykdommen (7).

Bulløst pemfigoid

Bulløst pemfigoid debuterer gjerne på huden med sterkt kløende, urticarialiknende eksan-tem og etter hvert dannelse av store, spente blærer på normal eller erytematøs hud, ofte på fleksorsteder (fig 1). Tilstanden er vanligere enn pemphigus vulgaris og forekommer hyppigst hos eldre. Hos opptil en tredel av pasientene er det også slimhinneaffeksjon oralt (1, 5) eller anogenitalt. Selv om blemmene i munnslimhinnen sitter dypere enn ved pemphigus vulgaris, sprekker de lett og etterlater seg sviende erosjoner (fig 2). Tilheling skjer uten arrdannelse. Patogenesen omfatter dannelse av autoantistoffer mot proteiner i basalmembranen, noe som medfører subepitelial blæmedannelse. Histologiske prøver og immunfluorescensundersøkelse viser typiske funn (tab 1). Bulløst pemfigoid preges av betydelig morbiditet, men prognosen er god. Tilstanden kan oftest kontrolleres ved hjelp av lokale eller systemiske steroider.

Slimhinnepemfigoid

Slimhinnepemfigoid (sikatrielt pemfigoid) er en sjelden tilstand som alltid involverer munnslimhinnen og conjunctiva, men andre slimhinner affiseres også i varierende grad. Blemmene i munnslimhinnen er gjerne større enn ved bulløst pemfigoid. De etterlater seg smertefulle erosjoner som typisk tilheler med arrdannelse. Sammenheng mellom øyelokk og øyeeple (symblepharon) er en fryktet komplikasjon som kan føre til blindhet. Hudaffeksjon forekommer hos 30–50 % av pasientene, oftest i hode-hals-

regionen og øverst på truncus (5, 6). Pasientene er typisk eldre kvinner.

Også ved denne tilstanden dannes det autoantistoffer mot proteiner i basalmembranen, men ikke de samme som ved bulløst pemfigoid. Histologiske prøver og immunfluorescensundersøkelse viser like funn ved begge tilstander (tab 1).

Slimhinnepemfigoid er mer behandlingsresistent enn bulløst pemfigoid. Risikoen for alvorlige komplikasjoner rettferdiggjør en mer aggressiv immunosuppressiv terapi (8).

Epidermolysis bullosa acquisita

Dette er en sjelden autoimmun sykdom. Det dannes antistoffer mot kollagen VII i basalmembranen, og histologisk finnes subepitelial blæmedannelse. Det kliniske bildet minner om det man ser ved hereditær epidermolysis bullosa. Tilstanden er ofte resistent mot immunosuppressiv behandling (9).

Dermatitis herpetiformis

Dermatitis herpetiformis er en ikke uvanlig autoimmun sykdom som i de aller fleste tilfeller er forbundet med glutensensitiv enteropati (cøliaki). Sykdommen forekommer hos voksne i alle aldersgrupper. Patogenesen er ukjent (10). Hudforandringene domineres typisk av regionalt utbredte, grupperte, ofte intenst kløende vesikler og blærer. Hos 0–70 % av pasientene utvikles det etter hvert erosjoner i munnslimhinnen (5). Histologiske prøver og immunfluorescensundersøkelse viser typiske funn (tab 1). Dapson og glutenfri diett er viktigste behandlingstiltak. Prognosen er god.

Lineær IgA-dermatose

Dette er en sjelden autoimmun sykdom som forekommer både hos små barn (sykdommen ble tidligere betegnet som «chronic bullous disease of childhood») og hos voksne. Det kliniske bildet kan minne om dermatitis herpetiformis, men tilstanden er ikke assosiert med glutenintoleranse. Slimhinneforandringer finnes hos opptil 50 % av pasientene og varierer fra overflatiske erosjoner til mer omfattende orale forandringer. Konjunktival affeksjon forekommer (6). Histologiske prøver viser subepitelial blæmedannelse som ved dermatitis herpetiformis, mens funn ved im-

Ramme 1

Arvelige sykdommer som kan affisere hud og munnslimhinne (acrodermatitis enteropatica finnes også i akkvirert form)

- Epidermolysis bullosa-sykdommene
- Pseudoxanthoma elasticum
- Acrodermatitis enteropatica
- Ektodermal dysplasi-sykdommer
- Dyskeratosis follicularis
- Dyskeratosis congenita
- Ehlers-Danlos' syndrom
- Incontinentia pigmenti
- Pachyonychia congenita

munfluorescensundersøkelse er typisk for tilstanden (tab 1). Dapson og systemiske steroider er aktuelle behandlingstiltak. Prognosen er oftest god.

Andre blæmedannende tilstander

Erythema multiforme

Erythema multiforme er en nokså vanlig forekommende, akutt inflammatorisk sykdom som affiserer hud (erythema multiforme minor, 80 %), eventuelt hud og slimhinner (erythema multiforme major, 20 %). Tilstanden er i de fleste tilfeller trigget av infeksjon, hyppigst med herpes simplex-virus. Hos noen pasienter forekommer residerende utbrudd.

Patogenesen er ikke endelig avklart, og både immunkompleksmekanismer og forsinket hypersensitivitet diskuteres. Det histologiske bildet er typisk. Hudaffeksjonen ved minorvarianten domineres av klassiske kørdelesjoner med symmetrisk utbredelse på distale deler av ekstremitetene. Initialt ses en erytematøs papel, og etter hvert utvikles kørden med et mørkt sentrum omgitt av en blekere sone og utenfor denne en rødlig sone. Blæmedannelse forekommer i alvorligere tilfeller. Ved erythema multiforme major er pasienten allment påvirket, og i tillegg til hudaffeksjonen foreligger orale, konjunkt-

Tabell 1 Immunfluorescensundersøkelse ved viktige inflammatoriske hud- og slimhinnesykdommer med bruk av direkte immunfluorescensteknikk på frysensnitt fra ferskt vev

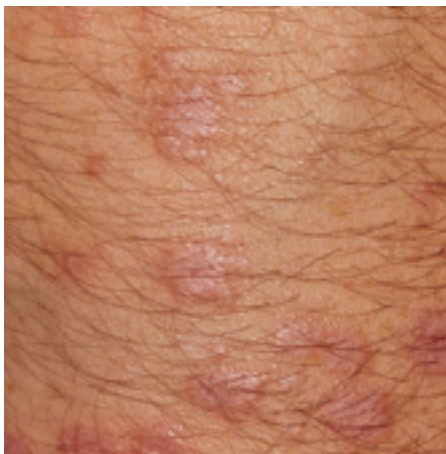
Sykdom	Nedslag	Lokalisasjon
Pemfigus	IgG og/eller C3, ev. IgA	Intercellulært i epitel
Paraneoplastisk pemfigus	IgG og/eller C3	Intercellulært i epitel og i basalmembranen
Bulløst pemfigoid	IgG og/eller C3	Basalmembranen (lineært)
Slimhinnepemfigoid	IgG og/eller C3	Basalmembranen (lineært)
Dermatitis herpetiformis	IgA, ev. IgM og/eller C3	Bindevevets papillspisser (granulært)
Lineær IgA-dermatose	IgA, ev. IgG, IgM og/eller C3	Basalmembranen (lineært)
Lichen planus	Fibrinogen	Basalmembranen, strekker seg flammeformet inn i bindevevet
Lupus erythematosus	IgG, ev. IgM og C3	Basalmembranen



Figur 1 Bulløst pemfigoid i hud. Foto Haukeland Universitetssjukehus



Figur 2 Bulløst pemfigoid med intakt blomme oralt. Foto Bjarte Grung



Figur 3 Lichen planus i hud. Foto Bjarte Grung



Figur 4 Retikulær oral lichen planus. Foto Bjarte Grung

tivale og ofte genitale lesjoner. I munnslimhinnen karakteriseres sykdommen av sår-danning, varierende fra solitære aftøse lesjoner til multiple overflatiske ulcerasjoner. Alle områder av munnslimhinnen kan være affisert.

Prognosen ved erythema multiforme er god, og forandringene går som oftest tilbake i løpet av 2–4 uker. Alvorlige tilfeller krever innleggelse i sykehus for systemisk steroidbehandling.

Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse

Disse betegnelsene har tradisjonelt vært benyttet om tilstander som er oppfattet som særlig alvorlige varianter av erythema multiforme. Nyere litteratur anfører derimot at erythema multiforme er en egen entitet som

er patogenetisk, histologisk, klinisk og prognostisk forskjellig fra Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (11). Hos barn er stafylokokkindusert subkorneal hudløsning (SSSS) en viktig differensialdiagnose.

Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse er typisk utløst av medikamenter som antiepileptika, antiinflammatorika, allopurinol og enkelte antibiotika. Det er alltid affeksjon av både hud og slimhinner. Klassiske kokardelesjoner forekommer ikke. I huden ses akutt nekrose ledsaget av blemmedanning og epidermolysis. Ved førstnevnte omfatter epidermolysen mindre enn 10 % av kroppsoverflaten, ved toksisk epidermal nekrolyse mer enn 30 %. Erosive og hemoragiske lesjoner samt ødem preger slimhinnene i munn, øyne, øvre luftveier,

oesophagus og anogenitalt. Øyeaffeksjonen kan føre til blindhet. Pasienter med alvorlig Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse krever intensiv medisinsk behandling, gjerne i brannskadeavdeling.

Andre inflammatoriske tilstander

Lichen planus

Lichen planus er en inflammatorisk hud- og slimhinnesykdom. Tilstanden er hyppig, med en prevalens på 0,3–2 % (12, 13). Sykdommen rammer middelaldrende, kvinner hyppigere enn menn. Kutan lichen planus er den vanligste kliniske formen, mens den orale varianten står for 15–35 % av tilfellene. Slimhinneaffeksjon forekommer hos opptil 65 % av pasientene med kutan lichen planus, og motsvarende finnes hudforandringer hos 15–30 % av dem med oral sykdom (14).

De klassiske hudforandringene er kantete rødligblå papler med glinsende overflate, ispedd tynne hvite linjer (Wickhams striae). Lesjonene sitter tett der huden har vært skadet (Köbners fenomen). Predileksjonsstedene er underarmenes volarsider og leggene (fig 3). Sterk kløe krever oftest behandling med lokale eller systemiske steroider, men prognosen er uansett god med spontan tilbakegang av symptomene hos de fleste i løpet av 1–2 år.

Oralt manifesterer tilstanden seg med flere ulike kliniske former, hvorav de viktigste er retikulær og erosiv lichen planus. Blandingsbilder forekommer hyppig. Den retikulære formen er vanligst og karakteriseres av et nettverk av hvite streker, oftest symmetrisk i kinnslimhinnene, tilsvarende Wickhams striae på hud (fig 4). Tungeslimhinne, gingiva og lepper kan også være affisert. Ved erosiv oral lichen planus finner man sår-danning og betydelig inflammasjon og dermed sterkere symptomer (svie, smerter, vansker med fødeinntak) enn ved den retikulære formen. Øsofageal affeksjon forekommer. Oral lichen planus er ofte behandlingsresistent, men på sikt er spontan remisjon hyppig. Verdens helseorganisasjon har karakterisert tilstanden som prekankrøs, selv om det hersker uenighet om dette blant forskere (14, 15). Genitale slimhinnelesjoner forekommer hyppig (ca. 25 %) ved både kutan og oral lichen planus.

Typiske funn ved histologiske prøver og immunfluorescensundersøkelse er viktig for å skille lichen planus fra andre lichenoid tilstander i hud og slimhinner, deriblant lichen sclerosus et atrophicus (tab 1). Genitale slimhinnelesjoner er kardinalfunnet ved sistnevnte. Hudlesjoner finnes hos 15–20 % av pasientene, mens oral affeksjon er uvanlig (16). Lichenoid lesjoner i munnslimhinnen kan også ses ved irritativ og kontaktallergisk stomatitt og ved transplantat-motvert-sykdom (graft versus host disease; GVHD). Disse kan i enkelte tilfeller ha et histologisk bilde som er sammenfallende med oral lichen planus. Kliniske funn vil da være avgjørende for diagnosen.

Psoriasis

Psoriasis er en vanlig forekommende tilstand, med prevalens på 1,5–2,5 % i vår del av verden. De fleste regner psoriasis som en isolert hudsykdom, med eller uten leddsymptomer, men flere forfattere omtaler orale lesjoner som en del av sykdomskomplekset (5, 17). En rekke studier viser overhyppighet av geografisk og fissurert tunge, ikke minst ved pustuløs psoriasis. Iblant kan man også finne histologisk påviste psoriatiske lesjoner i andre deler av munnslimhinnen.

Andre sykdommer som affiserer hud og munnslimhinne

Behçets sykdom

Behçets sykdom er en inflammatorisk multiorgansykdom som kjennetegnes av resdiverende orale og genitale ulcerasjoner, uveitt og hudsymptomer i form av erythema nodosum, pseudofollikulitt og akneiforme lesjoner. Positiv kutan patertitest, dvs. pusteldanning etter nålestikk i huden, er hyppig, noe som kan brukes diagnostisk. Andre organer affiseres i varierende grad. Etiologien er ukjent. Sykdommen debuterer typisk i ung voksen alder, og begge kjønn rammes i lik grad. Tilstanden er ikke uvanlig i deler av Midtøsten, der det angis prevalenstall på 80–370 per 100 000 innbyggere (18), men er sjelden hos oss.

Munnhulelesjonene består av aftøse ulcerasjoner som ikke kan skilles fra dem ved «vanlig» aftøs stomatitt. Hudbiopsi kan vise vaskulitt i små kar, men er gjerne lite spesifikk. Man har liten nytte av immunfluorescensundersøkelse og måling av kjerneantistoffer i blod. Behandling med lokale steroider er ofte tilstrekkelig i lette tilfeller, mens multiorganaffeksjon krever systemisk immunosuppresjon. Prognosen er god i de fleste tilfeller, men yngre menn kan noen ganger utvikle alvorlig sentralnervøs vaskulitt som medfører betydelig morbiditet og mortalitet (18).

Lupus erythematosus

Lupus erythematosus er en relativt hyppig forekommende autoimmun sykdom som kan være primært systemisk eller lokalisert til hud som diskoid lupus erythematosus. Mellomformer som subakutt kutan lupus erythematosus forekommer også. Histologiske prøver og immunfluorescensundersøkelse (tab 1) viser typiske forandringer, og ved systemisk lupus erythematosus står påvisning av kjerneantistoffene ANA og anti-DNA sentralt i diagnostikken. Den systemiske varianten forekommer typisk hos yngre kvinner, mens forekomsten av diskoid lupus viser større variasjon når det gjelder kjønn og alder. Økt følsomhet for lys er vanlig ved lupus erythematosus, og hudforandringene forekommer gjerne på lyseksponeerte områder, typisk som «sommerfuglutslett» i ansiktet. Mens utbredt, hissig og lett skjellende erytem er vanlig ved systemisk sykdom, preges den diskoide varianten av infiltrerte

plakk med fastsittende skjelling og sentral atrofi.

Orale manifestasjoner forekommer hos opptil 80 % av pasientene med systemisk lupus (19), sjeldnere ved kutan sykdom. Lesjonene i munnslimhinnen består av ulcerasjoner eller erytematøse plakk med hvitlige striae som radierer fra periferien. Kinnslimhinne, gingiva og leppe er oftest affisert. Pasienter med systemisk lupus erythematosus krever særlig oppmerksomhet ved behandling hos tannlege (19). Behandlingen omfatter lokale og systemiske steroider, anti-malariapreparater og systemiske immunosuppressive midler. Prognosen er utmerket ved diskoid lupus, variabel ved systemisk sykdom.

Autoimmune sykdommer som sklerodermi og dermatomyositt kan også gi symptomer fra både hud og munnslimhinne, men omtales ikke nærmere.

Diskusjon

Med unntak av lichen planus, erythema multiforme og lupus erythematosus er de beskrevne tilstandene sjeldent forekommende. Mens hudforandringene ofte er typiske, spiller de orale lesjonene på et mindre register, noe som kan gi diagnostiske problemer i de tilfeller hvor munnhuleforandringene forutgår de kutane. Det er også viktig å være oppmerksom på at blemmer i munnslimhinnen brister lett og kan etterlate erosive sårflater som eneste funn. Biopsier til vanlig histologisk undersøkelse og immunfluorescens (tab 1) spiller da en viktig rolle.

Hudbiopsi er en teknikk som beherskes av de fleste leger. Biopsiering med hudstans 4 mm eller større gir oftest et godt resultat. Biopsi fra munnslimhinne utføres oftest av spesialister i kjevekirurgi og munnhule-sykdommer, oral medisin og kirurgi, periodonti eller øre-nese-halssykdommer. Biopsier til immunfluorescensundersøkelse må sendes som ferskt vev og etter spesielle rutiner.

Behandlingen ved sykdommer i munnslimhinnen er oftere enn ved hudsykdommer rent symptomatisk. På det norske markedet finnes kun ett lokalt steroidpreparat som er ment for bruk ved orale lesjoner (Kenacort-T munnsalve). Alvorlig inflammatorisk sykdom som affiserer munnslimhinnen indiserer ofte bruk av systemiske immunmodulerende eller immunosuppressive medikamenter.

Ettersom diagnostikk og behandling av tilstander som affiserer hud og munnslimhinne, ofte er krevende, og siden mange av sykdommene er sjeldne, er det ønskelig at spesielt interesserte og kompetente spesialistmiljøer tar hånd om slike pasienter. I tillegg til at nær kontakt mellom kliniker og patolog er essensielt, er dette et område som ligger vel til rette for et samarbeid mellom medisinske og odontologiske spesialiteter.

Manuskriptet ble godkjent 2.11. 2005.

Litteratur

1. Regezi JA, Scuibaba JJ, Jordan RCK. Oral pathology. Clinical pathologic correlations. 4. utg. St. Louis, MO: Saunders, 2003.
2. Champion RH, Burton JL, Burns DA et al, red. Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of dermatology. London: Blackwell Science, 1998.
3. Has C, Kern JS, Bruckner-Tuderman L. Hereditäre Blasen bildende Hauterkrankungen. Hautarzt 2004; 55: 920–30.
4. Robinson JC, Lozada-Nur F, Frieden I. Oral pemphigus vulgaris. A review of the literature and a report on the management of 12 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997; 84: 349–55.
5. Pindborg JJ. Diseases of the skin. I: Jones JH, Mason DK, red. Oral manifestations of systemic disease. 2. utg. London: Baillière Tindall, 1990.
6. Bickle KM, Roark TR, Hsu S. Autoimmune bullous dermatoses: a review. Am Fam Physician 2002; 65: 1861–70.
7. Allen CM, Camisa C. Paraneoplastic pemphigus: a review of the literature. Oral Diseases 2000; 6: 208–14.
8. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid. Arch Dermatol 2002; 138: 370–9.
9. Dabelsteen E. Molecular biological aspects of acquired bullous diseases. Crit Rev Oral Biol Med 1998; 9: 162–78.
10. Gjersvik PJ, Rønnevig JR. Dermatitis herpetiformis. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 3234–6.
11. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol 1993; 129: 92–6.
12. Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. J Am Acad Dermatol 1991; 25: 593–619.
13. Dissemond J. Oral lichen planus: an overview. J Dermatol Treat 2004; 15: 136–40.
14. Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 207–14.
15. Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ et al. Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. World Health Organization Histological Classification of Tumours. Berlin: Springer-Verlag, 1997.
16. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. Lancet 1999; 353: 1777–83.
17. Zhu JF, Kaminski MJ, Pulitzer DR et al. Psoriasis: pathophysiology and oral manifestations. Oral Diseases 1996; 2: 135–44.
18. Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TWJ. Behçet's disease: a review. J Dent Res 2005; 84: 209–22.
19. DeRossi SS, Glick M. Lupus erythematosus: considerations for dentistry. JADA 1998; 129: 330–9.

Orale manifestasjoner ved HIV-infeksjon

Sammendrag

I denne artikkelen omtales noen hyppig forekommende orale manifestasjoner som er assosiert med HIV-infeksjon.

Oral candidiasis, hårete leukoplaki, nekrotisk gingivitt og periodontitt kan være første tegn på HIV-infeksjon eller tegn på sykdomsprogrediering, og nesten alle HIV-infiserte pasienter vil få orale symptomer og forandringer.

Leger og tannleger spiller en viktig rolle i tidlig diagnose av HIV-infeksjon og med hensyn til å gjenkjenne tegn på sykdomsprogrediering. Bare gjennom økt kunnskap hos leger og tannleger vil man få presise diagnoser som kan danne grunnlag for adekvat behandling.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 1194

Svein Steinsvoll

sebstein@online.no
Sagvollveien 1
2830 Raufoss

Bente Brokstad Herlofson

Avdeling for oral kirurgi og oral medisin
Institutt for klinisk odontologi
Universitetet i Oslo
Postboks 1109 Blindern
0317 Oslo

Det er kjent at HIV-infeksjon er forbundet med høyere forekomst av spesielle former for orale sykdommer med bakteriell, fungal eller viral etiologi. Orale manifestasjoner kan være første tegn på slik infeksjon og er ofte forbundet med progrediering og forverring av sykdommen (1). De fleste HIV-infiserte pasienter får orale symptomer og forandringer på et tidspunkt under sykdommen og disse ses ofte tidlig i sykdomsforløpet (1–9). Opportunistiske infeksjoner med *Candida albicans* og herpes simplex-virus er svært vanlig. Videre er et bredt spekter med periodontale sykdommer rapportert hyppig forekommende hos HIV-infiserte pasienter (3, 8–19). Dette gjelder både van-

lige former for gingivitt og periodontitt, og mindre konvensjonelle former som er mer aggressive. Aggressiv periodontitt er ofte assosiert med progrediering av HIV-infeksjonen og en forverring av pasientens immunstatus.

Nye terapiregimer ved HIV-infeksjon har resultert i høyere livskvalitet og bedre prognose for infiserte pasienter. Likevel er det ingen kurativ behandling for HIV-infeksjon. Viruset kan etter en tid hos noen pasienter utvikle motstandsdyktighet mot behandlingen. Dette kan resultere i ytterligere sveking av immunapparatet og videre progrediering av HIV-infeksjonen. Bedre behandling gir økt levetid og antallet personer med HIV-infeksjon forventes å øke i årene som kommer. Flere av disse vil søke lege- og tannlegehjelp og derfor er det viktig at vi kan gjenkjenne de mest hyppige orale manifestasjoner ved denne sykdommen.

Målsettingen med artikkelen er å omtale de mest vanlig forekommende orale manifestasjonene ved HIV-infeksjon.

Candidiasis

Oral candidiasis er oftest forbundet med arten *Candida albicans*. En rekke faktorer predisponerer pasienter for candidiasis: alder (spedbarn/alderdom) antibiotikaterapi, immunsuppressiv medisinering, munntørhet, anemi, metabolske forstyrrelser og primær og ervervet immunsvikt. Oral candidiasis er vanlig hos HIV-infiserte pasienter og opptrer hos opptil 70 % (1–3, 6, 7). Dette er rapportert om det akutte stadiet ved HIV-infeksjon, men opptrer hyppigst ved fallende CD4-tall i senere stadium av infeksjonen.

Det kliniske bildet av oral candidiasis er variert. Den vanligste uttrykksformen er pseudomembranøs og erytematøs candidiasis (fig 1a, b) som begge kan være indikasjon på sykdomsprogrediering og utvikling av AIDS (1–3, 6, 7). Pasientene forteller om en brennende følelse i munnen og smaksendringer. Videre ses angulær keilitt (munnviksragader med oppvekst av *C albicans*) hyppig hos HIV-positive personer og lar seg lett diagnostisere (fig 1c). HIV-infiserte pasienter kan også fremvise en spesiell form for gingivitt som kalles lineært gingivalt erytem (fig 1d), som er rapportert å skyldes *C albicans*-infeksjon (13–14). Denne spesielle gingivitten mistenkes også å være forløper for nekrotisk periodontitt (14) (fig 1g, fig 2).

Pseudomembranøs candidiasis (trøske) opptrer som hvite, kremaktige flekker som iblant konfluere til tette belegg på oral

mucosa (fig 1a). De hvitlige forandringene består av overvekst av soppmyser blandet med deskvamerte epitelceller og lar seg skrape av og etterlater en rødlig, lettbløende slimhinneoverflate. Denne typen candidiasis kan opptre alle steder i munnhulen og i pharynx.

Ved erytematøs candidiasis ses en uskarpt avgrenset rødlig slimhinneoverflate av forskjellig størrelse, og iblant forekommer en intens svie og brenning (fig 1b). Oftest ses denne typen i ganen eller på tungeryggen og i kombinasjon med den pseudomembranøse typen.

Angulær keilitt opptrer som hissige, rødlige ulcerasjoner og sprekddanning i munnviken unilateralt eller bilateralt (fig 1c).

Candidiasis diagnostiseres klinisk og ved påvisning av gjærceller og pseudohyfer i utstryk eller i biopsi. *C albicans* kan også dyrkes i spesifikke medium slik som Sabourauds agar eller på blodagar. Oral candidiasis kan behandles systemisk eller lokalt. Både erytematøs og pseudomembranøs oral candidiasis er ofte forbundet med fallende CD4-tall og progrediering av HIV-infeksjonen med utvikling av AIDS (1–3). HIV-pasienter har en økt ekspresjon av det antifungale proteinet kalprotektin i oralt gingivalt epitel, noe som ytterligere underbygger denne pasientgruppens predisposisjon for oral candidainfeksjon (fig 1h) (20).

Herpes simplex

Herpes simplex-virus forårsaker både primære og sekundære residiverende infeksjoner i munnhulen (fig 1f). Primær herpetisk gingivostomatitt opptrer hyppigst hos barn og unge voksne. Etter primærinfeksjonen blir viruset liggende latent i ganglion trigeminale. Residiverende infeksjon opptrer i alle aldersgrupper både ekstra- og intraoralt. Residiverende herpes labialis opptrer som

Hovedbudskap

- Symptomer på HIV-infeksjon opptrer ofte i munnhulen
- Nekrotiserende periodontitt og oral candidiasis kan være tegn på progrediering og forverring av en HIV-infeksjon
- Leger og tannleger bør kjenne til de hyppigste orale manifestasjonene av HIV-infeksjon

små vesikler med tyntflytende væskeinnhold og som rumperer og danner små skorper. Ved intraoral herpesinfeksjon fremkommer små smertefulle vesikler som rumperer og etterlater punktformige, fibrindekkede, velavgrensede nesten utstansede ulcerasjoner som kan konfluere. Sårene tilheler som oftest i løpet av 7–10 dager. Intraoral herpesinfeksjon opptrer vanligvis på keratinisert ikke-bevegelig slimhinne og oftest i den harde gane og på gingiva, men kan også opptrre på tungen.

Ved hjelp av monoklonale antistoffer kan man differensiere mellom herpes simplex type 1 og type 2 på utstryk fra lesjonene. Residiverende herpes simplex-infeksjon opptrer hyppigere og mer aggressivt hos HIV-infiserte pasienter enn hos ellers friske. Sårene kan være mer smertefulle og ha lengre tilhelings-tid ved HIV-infeksjon. Det er ingen kjent sammenheng mellom herpes og progrediering av HIV-infeksjon (4) men reaktivering av herpesinfeksjoner antas å kunne forverre HIV-infeksjonen på grunn av økt virusreplikasjon, og det er derfor viktig å behandle dem.

Herpes zoster

Herpes zoster er reaktivering av varicella zoster-virus og kan blant annet ramme ansikt og munnhule. Sykdommen opptrer hyppigst hos eldre og personer som er immunosupprimerte. Etter en prodromal smertefase bryter det ut multiple små vesikler på ansiktshud, lepper og oral mucosa. Herpes zoster opptrer så godt som alltid unilateralt og er begrenset til den affiserte nervebanes utbredelse som for eksempel n. ophthalmicus, n. maxillaris og n. mandibularis fra n. trigeminus.

På huden dannes skorper, mens i munnhulen kan ulcerasjonene smelte sammen og danne større sår. Oftest rammes fast gingiva, og tannpine kan derfor være et tidlig symptom. Infeksjonens kliniske utseende og utbredelse er patognomonisk. Nevrologiske symptomer med intense smerter kan etterfølge herpes zoster og kan bestå lenge etter at infeksjonen er over (postherpetisk neuralgi).

Andre virale infeksjoner

Forandringer assosiert med humant papillomvirus (HPV) opptrer ofte på hud og slimhinner hos HIV-infiserte personer. Det er ingen kjent sammenheng mellom humant papillomvirus og progrediering av HIV-infeksjon. Imidlertid har forbedret HIV-terapi (høyaktiv antiretroviral terapi; HAART) økt forekomsten av HPV-infeksjon i munnhulen hos HIV-infiserte personer.

Cytomegalovirusinfeksjon i munnslimhinnen er rapportert (5). Sårene kan opptrre overalt i munnhulen og blir lett forvekslet med after og nekrotisk periodontitt. Cytomegalovirusår fremstår som nekrotiske med en hvit halo. Utstansede intraorale ulcerasjoner som tilheler dårlig, kan være tegn på disseminert cytomegalovirusinfeksjon hos HIV-infiserte personer, og disse bør derfor utredes for dette.



Figur 1 Noen orale manifestasjoner ved HIV-infeksjon: Pseudomembranøs candidiasis (a), erytematøs candidiasis (b), angulær cheilitis (c), lineært gingivalt erytem (d), hårete leukoplaki (e), sekundær residiverende herpes simplex (f), nekrotiserende og ulcererende gingivitt (NUG) (g), og ekspresjon av det antifungale proteinet kalprotektin (grønt) i oralt gingivalt epitel og nøytrofile granulocytter (rødt). Cellekjerner er farget blått, og hvite områder (rødt, grønt og blått) indikerer kalprotektin produserende nøytrofile granulocytter (h). Figur 1h er gjengitt med tillatelse fra Myint og medarbeidere (20) og tidsskriftet AIDS

Håret leukoplaki fremstår som hvite, korrugerte, ikke-avskrapbare forandringer fremkalt på tungens lateralrender, men kan forekomme i kinnslimhinne og i den bløte gane (fig 1e). Benevnelsen håret leukoplaki kommer av at man i slimhinnesnitt fra korrugerte tungeforandringer så epitelstrukturer i tverrsnitt som hårliknende projeksjoner. Ulykkeligvis benyttes benevnelsen leukoplaki, som egentlig bør reserveres for en hvit prekanerøs forandring. Håret leukoplaki har intet kjent prekankrøst potensial. Forandringen opptrer hos 20% av pasienter med asymptomatisk HIV-infeksjon, og forekomsten øker med fallende CD4-tall (6). Håret leukoplaki er en indikasjon på HIV-infeksjon eller annen bakenforliggende im-

munsivikt, som for eksempel ved immun-suppressiv medikamentell behandling etter transplantasjoner. Håret leukoplaki er korrelert med raskere progrediering av HIV-infeksjonen og ofte med utvikling av AIDS (7). Forandringen er forbundet med reaktivering av latent Epstein-Barr-virus, som kan påvises i lesjonene. Lesjonene opptrer hyppigst unilateralt eller bilateralt på tungen og kan spre seg slik at hele tungeryggen dekkes. Håret leukoplaki er ofte candidainfisert, men gir vanligvis ingen symptomer og krever ingen behandling. Antiviral og antimykotisk behandling kan redusere forandringene. Tilfeller av full remisjon av håret leukoplaki er rapportert. En definitiv diagnose av håret leukoplaki krever påvisning av



Figur 2 Klinisk (a) og røntgenologisk (b) horisontalt festetap uten dannning av dyp beinlomme lingvalt på tann 37 hos en HIV-positiv pasient. Det kliniske (c) og røntgenologiske (d) bildet av et beinsekvester som følge av nekrotisk periodontitt hos samme pasient. Pilene peker på et beinsekvester

Epstein-Barr-virus og bør alltid følges opp med tanke på bakenforliggende HIV-infeksjon.

Bakterielle infeksjoner

HIV-infeksjon er forbundet med høyere forekomst av spesielle former for gingivale og periodontale sykdommer som sjelden opptrer hos systemisk friske personer, slik som lineært gingivalt erytem, nekrotiserende ulcerøs gingivitt og periodontitt (8–12). Nekrotiserende periodontale sykdommer (fig 2) er funnet å være assosiert med graden av pasientens immunsvikt. Prevalensen blant asymptomatiske HIV-positiv pasienter er lav (< 0,5%), men kan stige opp mot 10% med progrediering av HIV-infeksjonen (13–15).

Flere studier har vist at HIV-positiv pasienter har økt mottakelighet for kroniske gingivale og periodontale sykdommer sammenliknet med HIV-negative personer (8). Prevalensen av periodontalt festetap (tap av tannens støttevev), lommedannning, blødning og suppurasjon er høyere hos HIV-positiv pasienter sammenliknet med HIV-negative personer (11, 12, 16, 17). Progredieringen av preeksisterende periodontitt er funnet å være signifikant raskere hos HIV-positiv pasienter (18). Periodontalt festetap er også mer markert og avansert i de senere stadier av HIV-infeksjonen (12–19). Lavt antall CD4-positiv T-lymfocytter i perifert blod har også vist seg å være signifikant assosiert med periodontalt festetap og dets utstrekning og alvorlighetsgrad (11, 12, 17).

Neoplasmer

Kaposi sarkom er en malign tumorform utgående fra karstrukturer og som intraoralt

kan opptre primært eller som metastaser (21). Kaposi sarkom, som oftest opptrer hos menn, fremstår som røde, blå eller purpurfargede flekker eller tumorer. De kan være flate eller hevet, opptre enkeltvis eller flere sammen. De sees oftest i den hårde gane, men kan opptre alle steder i munnhulen. Humant herpesvirus 8 er satt i sammenheng med Kaposi sarkom. Tumor må skilles fra hematomer, hemangiomer, pyogen granulom og pigmentforandringer i slimhinnen. Diagnosen gjøres histologisk.

Diffuse, udifferensierte non-Hodgkins lymfomer er maligne tilstander som ofte er assosiert med HIV-infeksjon. Lymfomene kan opptre alle steder i munnhulen og involvere både mucosa og underliggende beinvev (22). Lesjonene kan fremstå som faste, smertefrie hevelser som kan være rødlige og ulcererte. Diagnose gjøres histologisk.

Xerostomi

HIV-assosiert spyttkjertelsykdom er beskrevet hos HIV-infiserte pasienter og er karakterisert ved hevelse i spyttkjertler, spesielt glandula parotis, og/eller munntørhet. Utvikling av lymfoepiteliale cyster i spyttkjertler bør differensieres fra solide tumorer. I tillegg tar ofte HIV-infiserte pasienter medisiner som kan påvirke spyttsekresjonen. Hyposalivasjon i seg selv øker risikoen for orale sykdommer som for eksempel candidiasis og karies. Salivastimulerende midler som sukkerfri tyggegummi og smørende midler kan hjelpe i slike situasjoner; det samme kan bruk av fluorider i tannkrem og skyllevæske.

Idiopatisk trombocytopeni

HIV-assosiert trombocytopeni er beskrevet i flere rapporter (3, 23). Orale forandringer

kan være den første manifestasjonen på denne tilstanden. Petekker, ekkymoser og hematomer kan opptre på alle orale slimhinner.

Diskusjon

Oral candidiasis er en vanlig forekommende infeksjon hos HIV-positiv pasienter. Prevalensen øker med fallende antall CD4-positiv T-lymfocytter, og er hyppigst i senere stadier av HIV-infeksjonen. *C albicans* som er den vanligste etiologiske agens for oral candidiasis har vært foreslått som mulig årsak til lineært gingivalt erytem og nekrotisk periodontitt hos HIV-positiv (13, 14).

Vi har i våre studier funnet at HIV-positiv pasienter med kronisk marginal periodontitt har et inflammatorisk celleinfiltrat i inflammet gingiva som ikke bare er fokusert mot periodontallommens bunn, men også mot oralt epitel (20, 24, 25). Det var også en signifikant økning i antall makrofager, mastceller, nøytrofile granulocytter og plasmaceller hos HIV-positiv med periodontitt sammenliknet med HIV-negative pasienter (20, 24, 25). Den store økningen i antall leukocytter og den uvanlige lokaliseringen var uavhengig av stadium i HIV-infeksjonen. Det er mulig at en slik utbredelse av celleinfiltratet kan predisponere for nekrotisk periodontitt hos denne pasientgruppen. Vi har funnet en økt ekspresjon av et antifungalt protein (kalprotektin) i oralt epitel hos HIV-positiv med periodontitt (fig 1h). Dette kan tyde på en mulig infeksjon av gingiva og en brist i epitelbarrieren. En massiv frigjøring av potente vevsdestruktive mediatorer kan forårsake det horisontale festetapet som ofte ses hos HIV-positiv pasienter (fig 2) (24, 25). Det siste kan tenkes skje ved bortfall av funksjonelle CD4-positiv T-lymfocytter, som er viktige regulatorceller i immunforsvaret, og kan forklare den observerte korrelasjonen mellom lavt antall CD4-positiv T-lymfocytter og nekrotisk periodontitt hos denne pasientgruppen.

Det er viktig at både leger og tannleger kjenner til de mest vanlige orale manifestasjoner ved HIV-infeksjon, da dette er avgjørende for å kunne stille tidlig diagnose av en HIV-infeksjon og for å fange opp progrediering og forverring av sykdommen. Dette er grunnlaget for å kunne gi HIV-infiserte pasienter riktig og adekvat behandling samtidig som det kan være med på å opprettholde eller bedre deres livskvalitet.

Manuskriptet ble godkjent 30.9. 2005.

Litteratur

1. Scully C, Laskaris G, Pindborg JJ et al. Oral manifestations of HIV infection and their management (I). More common lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 158–66.
2. Schiodt M, Pindborg JJ. AIDS and the oral cavity. Epidemiology and clinical oral manifestations of human immunodeficiency virus infection: a review. *Int J Oral Max Surg* 1987; 16: 1–14.
3. Steinsvoll S, Aass AM. En pasient med periodontitt, oral candidiasis og uoppdaget HIV-infeksjon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 702–3.

>>>

4. Quinnan GV jr., Masur H, Rook AH et al. Herpes virus infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 1984; 252: 72–7.
5. Jones AC, Freedman PD, Phelan JA, et al. Cytomegalovirus infections of the oral cavity: a report of six cases and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 76–85.
6. Feigal DW, Katz MH, Greenspan D et al. The prevalence of oral lesions in HIV infected homosexual and bisexual men: three San Fransisco epidemiological cohorts. *AIDS* 1991; 5: 519–25.
7. Greenspan D, Greenspan JS, Hearst NG et al. Relation of hairy leukoplakia to infection with human immunodeficiency virus and the risk of developing AIDS. *J Infect Dis* 1987; 155: 475–81.
8. Winkler JR, Robertson PB. Periodontal disease associated with HIV-infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 145–50.
9. Holmstrup P. Periodontal diseases in HIV-infected patients. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 270–80.
10. Robinson PG. Which periodontal changes are associated with HIV infection? *J Clin Periodontol* 1998; 25: 278–85.
11. Narani N, Epstein JB. Classifications of oral lesions in HIV infection. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 137–45.
12. Masoureddis CM, Katz MH, Greenspan D et al. Prevalence of HIV-associated periodontitis and gingivitis in HIV-infected patients attending an AIDS clinic. *J AIDS* 1992; 5: 479–83.
13. Lamster IB GJ, Bucklan RS, Mitchell-Lewis D et al. Epidemiology and diagnosis of HIV-associated periodontal diseases. *Oral Dis* 1997; 3: 141–8.
14. Lamster IB, Grbic JT, Mitchell-Lewis D et al. New concepts regarding the pathogenesis of periodontal disease in HIV infection. *Ann Periodontol* 1998; 3: 62–75.
15. Smith GL, Cross DL, Wray D. Comparison of periodontal disease in HIV seropositive subjects and controls (I). Clinical features. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 558–68.
16. Robinson PG, Sheiham A., Challacombe SJ et al. The periodontal health of homosexual men with HIV infection: a controlled study. *Oral Diseases* 1996; 2: 45–52.
17. Yeung SC, Stewart GJ, Cooper DA et al. Progression of periodontal disease in HIV seropositive patients. *J Periodontol* 1993; 64: 651–7.
18. Barr C, Lopez MR, Rua-Dobles A. Periodontal changes by HIV serostatus in a cohort of homosexual and bisexual men. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 794–801.
19. Tomar SL, Swango PA, Kleinman DS et al. Loss of periodontal attachment in HIV-seropositive military personnel. *J Periodontol* 1995; 66: 421–8.
20. Myint M, Steinsvoll S, Yuan ZN et al. Highly increased numbers of leukocytes in inflamed gingiva from patients with HIV infection. *AIDS* 2002; 16: 235–43.
21. Ficarra G, Berson AM, Silverman S jr. et al. Kaposi's sarcoma of the oral cavity: a study of 134 patients with a review of the pathogenesis, epidemiology, clinical aspects, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66: 543–50.
22. Kaugars GE, Burns JC. Non-Hodgkins lymphoma of the oral cavity associated with AIDS. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67: 433–6.
23. Northfelt DW. Hematologic aspects of HIV infection. I: Cohen PT, Sande MA, Volberding PA, red. *The AIDS knowledge base*. 3. utg. San Francisco, CA: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 505–14.
24. Myint M, Odden K, Schreurs O et al. The gingival plasma cell infiltrate in HIV-positive patients with periodontitis is disorganized. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 358–65.
25. Nässe EP, Schreurs O, Helgeland K et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival mast cells in persons with and without human immunodeficiency virus infection. *J Periodontal Res* 2003; 38: 575–82.

Kontaktallergi i munnhulen

Sammendrag

Kontaktallergiske reaksjoner i munnslimhinne er relativt sjeldent, men kan være årsak til sykdom i munnslimhinnen. Orale lichenoid reaksjoner etter kontakt med tannrestaureringer, særlig amalgamfyllinger, er blant de vanligste kliniske reaksjoner. Subjektive symptomer, slik som brennende munn-syndrom, kan ha en kontaktallergisk komponent, men etiologien er uklar og kompleks. Tilsetningsstoffer i matvarer og orale hygieneprodukter kan forårsake munnslimhinnereaksjoner av kontaktallergisk natur. Epikutantest er et diagnostisk standardverktøy og brukes av hudleger. Testen har begrenset verdi alene. Riktig tolking av testresultatets kliniske relevans er avgjørende.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Tore Morken

tmorke@online.no
Bergen hudlegeklinikk
Valkendorfs gate 9
5012 Bergen

Nils Roar Gjerdet

Odontologisk institutt
Universitetet i Bergen

Kontaktallergi oppstår når det utvikles en hypersensitivitetsreaksjon mot en småmolekylær substans som penetrerer hud eller slimhinne. Den småmolekylære substansen (haptenet) danner et kompleks med autologt HLA-protein. Dette haptent-protein-komplekset blir så av antigenpresenterende celler (langerhansceller) i hud eller slimhinne presentert for T-lymfocytter, som sensibiliseres. De prolifererer, og i løpet av 7–10 dager er det et tilstrekkelig antall slike sensibiliserte T-lymfocytter til at de kan sette i gang en kontaktallergisk reaksjon (type IV-reaksjon) ved ny eksponering for antigenet.

For europeere er nikkel og parfymekomponenter de vanligste kontaktallergenene, bedømt ut fra resultater av epikutantester (1). Flere av disse substansene brukes også i

odontologisk virksomhet, f.eks. eugenol, som inngår i parfymemiks i europeisk standard epikutanserie.

Kontaktallergiske reaksjoner i munnslimhinnen er likevel relativt sjeldent forekommende, og munnslimhinnen synes generelt å være mer resistent mot slike reaksjoner enn huden (2). Dette kan delvis skyldes forskjeller mellom hud og slimhinne når det gjelder anatomi og lokalt miljø. I munnslimhinnen er det ikke noe hornlag med barrierefunksjon og lagringskapasitet (unntatt i tannkjøtt og den harde gane). Der er ingen lipidsekresjon, men i stedet en kontinuerlig salivaflo som vasker bort fremmede substanser. Det er ukjent om disse forskjellene er relevante som forklaring på den lave forekomsten av kontaktallergiske reaksjoner på slimhinner. De cellulære komponentene som er nødvendige for en type IV-reaksjon, er til stede også i munnslimhinnen. Det er ikke fastslått om man kan sensibiliseres for stoffer ved eksponering gjennom munnslimhinne alene eller om det kun skjer en utløsning av eksisterende sensibilitet. Induksjon av toleranse (hos ikke-sensibiliserte) kan muligens skje via munnslimhinnen (3).

Intraoral kontaktallergi kan inndeles i tre kategorier: allergi forårsaket av odontologiske biomaterialer, allergi forårsaket av matvarer og allergi forårsaket av orale hygieneprodukter (4). Kliniske tegn på kontaktallergi kan være lichenoid kontaktlesjoner, generalisert stomatitt, systemisk kontaktdermatitt eller kun subjektive manifestasjoner som hypersialoré og brennende munn-syndrom (burning mouth syndrome) (4, 5).

Kontaktallergi av odontologiske biomaterialer

Munnslimhinneaffeksjon i form av allergisk kontaktstomatitt eller allergiske lichenoid kontaktlesjoner er beskrevet for ulike metaller: kvikksølv i amalgamfyllinger (6, 7), nikkel eller krom i apparatur for tannregulering eller kroner/broer, kobolt i partielle proteser med metallskjelett, palladium i kroner/broer (8) og gull (9–11). Også andre restaureringsmaterialer, f.eks. plast, kan være årsak til slike reaksjoner (12, 13). Subjektive plager av typen brennende munn-syndrom kan ha en allergisk komponent, men generelt er det komplekse, uklare og usikre årsaksforhold ved slike plager (14).

Nikkel og krom

Disse er blant de vanligste kontaktallergenene (1). De inngår i materialer for tannregule-

ring (ortodonti). Hos eldre personer er det aktuelt å bruke kobolt-krom-legeringer i delproteser (partielle proteser). For fastsittende proteser, dvs. kroner og broer, har det ikke vært vanlig å bruke nikkelbaserte legeringer i Norge, men bruken av slike legeringer øker, blant annet i forbindelse med tannbehandling utført i utlandet (15).

Apparatur for tannregulering er ofte laget av rustfritt stål, dvs. nikkel, krom, molybden og jern. Det kan bli frigitt bl.a. nikkel, og det forekommer reaksjoner en sjelden gang, oftest der apparaturen er i kontakt med hud (16). Spørsmålet om utvikling av immunologisk toleranse er interessant. Det er forhold som tyder på at en forutgående oral eksponering for nikkel, f.eks. fra tannregulering, kan indusere en toleranse mot senere nikkelrelaterte reaksjoner, f.eks. i forbindelse med piercing og bruk av nikkelholdige smykker (16, 17).

Amalgam

Dette er et tannfyllingsmateriale som brukes stadig mindre, men amalgamfyllinger har lang varighet, og derfor er det mange slike fyllinger i befolkningen. Lokale reaksjoner ved amalgamfyllinger er blant de hyppigste materialrelaterte reaksjonene i munnslimhinnen. Begrepet orale lichenoid kontaktlesjoner brukes om lokaliserte lichen planus-liknende forandringer som utvikles i kontakt med tannrestaureringer (fig 1). Kliniske tegn og histopatologiske forandringer assosiert med slike lichenoid kontaktlesjoner og oral lichen planus er svært like (fig 2). Det finnes ingen sikker metode som kan skille disse tilstandene.

Amalgam kan utløse orale lichenoid kontaktlesjoner, og kvikksølv er den viktigste etiologiske faktor (18, 19). Utskiftning av amalgamrestaureringer gir resolusjon eller bedring av slike lesjoner i mange tilfeller. Den



Hovedbudskap

- Kontaktallergiske reaksjoner i munnslimhinne er sjeldent
- Lokale lichenoid reaksjoner etter kontakt med tannfyllinger, spesielt amalgamfyllinger, er de vanligste intraorale reaksjonene av allergisk natur
- Funn ved epikutantesting, som utføres av hudleger, må alltid sammenholdes med kliniske opplysninger for å vurdere funnets relevans

topografiske relasjon mellom orale lichenoid kontaktlesjoner og amalgamrestaurering er en nyttig prognostisk markør, men ikke en konklusiv indikator på utfall av amalgamfjerning (20). Resultater fra observasjonsstudier viser også at epikutantesting har begrenset verdi som indikator på om utskifting av amalgamrestaureringer vil gi bedring. 90% av dem med orale lichenoid kontaktlesjoner og positiv epikutantest blir bedre etter fjerning av amalgamrestaureringer, men det gjør også 68% av dem som har negative epikutantester. Uavklarte lokale immunologiske effekter av annen karakter enn kontaktallergi kan være årsaken til orale lichenoid kontaktlesjoner utløst av amalgam hos personer med negativ epikutantest (20).

Legeringer av gull og andre edelmetaller

Gullallergi har fått mye oppmerksomhet i medisinsk og odontologisk litteratur i løpet av det siste tiåret. I noen undersøkelser er gull det hyppigste kontaktallergen nest etter nikkel (21). Studier tyder på at kontaktallergi overfor gull er korrelert til tilstedeværelse av dentalt gull (10, 11). Dentale legeringer kan ha et gullinnhold som varierer mellom 10% og nesten 90% i vekt. Det er holdepunkter for å tro at gull kan frigjøres i små mengder fra dentale gullegeringer i et biologisk miljø (22). Det viser seg imidlertid at den kliniske relevans av en påvist kontaktallergi overfor gull samlet sett er liten. Ved lokale inflammatoriske reaksjoner, derimot, har kontaktallergi overfor gull vist seg å kunne være klinisk relevant, vurdert ut fra kasuistiske rapporter. Aktuelle kliniske funn er orale lichenoid kontaktlesjoner eller lokal stomatitt topografisk relatert til gullholdige tannrestaureringer. Ved stomatitt uten klar topografisk relasjon eller ved subjektive symptomer alene, f.eks. brennende munn-syndrom, er sannsynligheten langt mindre for at en eventuell samtidig gullallergi er klinisk relevant (10). Det finnes dog kasuistiske meddelelser der man omtaler bedring av brennende munn-syndrom etter fjerning av dentalt gull der gullallergi er påvist (5).

Edelmetallet palladium benyttes i enkelte dentale legeringer. Det er en tendens til at nikkel og palladium begge gir reaksjoner i samme epikutantest (23, 24), noe som begrunner fraråding av bruk av palladiumholdige legeringer hos nikkelallergikere.

Plaststoffer

Plaststoffer, som ofte inneholder metakrylater, brukes i økende grad i tannfyllingsmaterialer og tilhørende materialer som skal binde fyllingene til tannsubstansen («bonding»). I ureagert form har mange av disse stoffene potente allergene egenskaper (25). Herdede metakrylater, derimot, har ikke sterke allergene egenskaper som gir intraorale kontaktallergiske reaksjoner, selv om det er rapportert enkelttilfeller (26–28). Det er antydnet at brennende munn-syndrom i

forbindelse med plastmaterialer i avtakbare proteser kan skyldes en kontaktallergi (29), men etiologien er uavklart (14).

Det er foreløpig ingen alarmerende økning av rapporter om pasientreaksjoner på plastbaserte tannfyllingsmaterialer, men man ønsker å overvåke utviklingen (30). Uherdede plaststoffers allergene egenskaper innebærer derimot en risiko for tannhelsepersonell. I Finland er tannlegene den yrkesgruppen som har høyest risiko for å utvikle en yrkesrelatert allergisk kontaktdermatitt (31). Allergisk kontaktdermatitt overfor metakrylater presenterer seg oftest som et fingertuppeksem som kan påvirke den yrkesmessige funksjon i betydelig grad.

Matvarer og orale hygieneprodukter

Av hyppig forekommende kontaktallergener blant parfymestoffer er kanelalkohol og kanelaldehyd. Kanel er mye brukt som krydder i matvarer, sukkertøy, tyggegummi, tannpasta og munnskyllmidler. Det er vanligvis smaksstoffer som er involvert i reaksjoner mot for eksempel tannpasta (32, 33).

Det er rapportert intraorale kontaktallergiske reaksjoner hos personer med parfymeallergi. Det kliniske bildet er heterogent og kan omfatte erytem, deskvamasjon, urtikariell hevelse og brennende smerte (4). Lesjonene har gjerne et fokalt preg, med aksentuasjon der eksponeringen mot allergenet er størst. Labial og bukkal slimhinne og lateralsider av tungen er hyppigst affisert, men munn-gulv og gingiva kan også være involvert. Sjeldnere forekommer en mer generalisert stomatitt (4).

Systemisk kontaktdermatitt

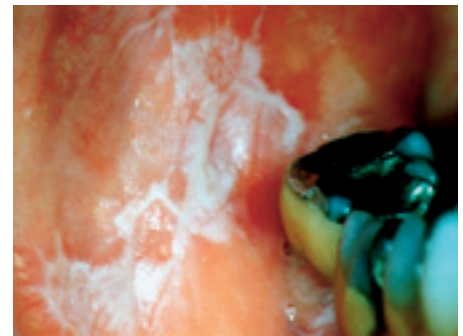
Det er antatt at metaller fra tannrestaureringer i sjeldne tilfeller kan gi systemisk kontaktdermatitt, med eller uten samtidig intraoral affeksjon (11, 34). Noen få enkelttilfeller er publisert, og det dreier seg da om nikkel eller gull. I en dobbeltblind, placebo-kontrollert klinisk studie er det vist at oral nikkeleksponering kan utløse hudreaksjoner hos nikkelsensitive personer (35).

Å diagnostisere en slik eventuell systemisk kontaktdermatitt og skille den fra andre former for generalisert dermatitt utgjør i seg selv en betydelig klinisk utfordring. En positiv epikutantest i en slik situasjon har lav positiv prediktiv verdi. Systemisk kontaktdermatitt blir i praksis å betrakte som en eksklusjonsdiagnose.

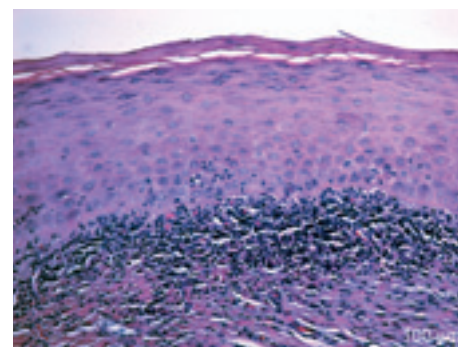
Epikutantesting

Dette er hudlegenes standardverktøy for å belyse kontaktallergi. Testen legges og avleses av hudlege i henhold til dermatologisk etablerte prosedyrer. Lappetester med de aktuelle standardiserte allergener festes på pasientens rygg og fjernes etter to døgn. Testen avleses tre, eventuelt også sju døgn etter at den ble anlagt.

Det er viktig å være klar over epikutantestens begrensninger som diagnostisk hjelpe-



Figur 1 Uttalt lichenoid kontaktlesjon i kinnslimhinnen ved de innerste jekslene. Tennene har omfattende fyllinger med både amalgam og plast. Foto Arne Geir Grønningsæter, Odontologisk institutt, Universitetet i Bergen



Figur 2 Biopsi av en lichenoid reaksjon i munnslimhinnen i topografisk relasjon til en amalgamfylling. Bemerk keratose på overflaten av epitelet og kronisk betennelse i bindevevet like under epitelet. Foto Anne Chr. Johannesen, Gades Institutt, Haukeland Universitetssjukehus

middel. En test alene vil kun avsløre om det foreligger en kontaktallergi, ikke om denne har sammenheng med pasientens symptomer. Således må en kontaktallergisk reaksjon påvist ved epikutantest alltid sammenholdes med en vurdering av klinisk relevans. Denne kliniske vurderingen bør gjøres forut for eventuell epikutantesting, gjerne i samråd mellom allmenlege, tannlege og hudlege.

Det finnes ulike testserier for ulike grupper av substanser. Standardserien inneholder de vanligste allergenene vi eksponeres for i dagliglivet. Denne inneholder blant annet nikkel og parfymestoffer. I tillegg finnes det mange spesialserier, f.eks. parfymeserie, kosmetikkserie og akrylatserie og en serie for dentalmaterialer – dentalserien. Denne er aktuell for å teste mot ulike substanser som kan finnes i en rekke odontologiske materialer. Norske hudleger har utarbeidet retningslinjer for indikasjoner for epikutantesting ved mistanke om kontaktallergi overfor odontologiske materialer (ramme 1) (36).

Bidrag fra folketrygden ved reaksjon på tannmateriale

Pasientens tannlege er den viktigste samarbeidspartneren i forbindelse med orale reaksjoner. Bivirkningsgruppen for odonto-

Ramme 1**Indikasjoner for epikutantest ved mistanke om kontaktallergi overfor odontologiske materialer (36)**

- Objektive forandringer i munnslimhinne, klinisk forenlig med kontaktreaksjon eller lichenoid reaksjon og topografisk relatert til tannrestaureringer
- Utbrudd av eksem i forbindelse med tannbehandling der annen etiologi ikke er påvist
- Klinisk begrunnet mistanke om kontaktallergi (allergisk kontakteksem) mot en substans som planlegges brukt i tannbehandling

logiske biomaterialer (www.uib.no/bivirkningsgruppen) kan bistå i forbindelse med spørsmål om reaksjoner på materialer.

Personer som reagerer på tannmaterialer, kan under visse forutsetninger få bidrag til utskifting av materialer. Det er pasientens tannlege som er ansvarlig for slike søknader. I tilfelle av lokale lichenoid reaksjoner kreves det at en lege godtgjør at reaksjonene «mest sannsynlig» ikke skyldes en bakenforliggende sykdom. For legen er det i praksis gjerne et spørsmål om en vurdering ut fra kjente medisinske opplysninger og i samråd med pasientens tannlege (37). Når det gjelder trygdebidrag for «fjernreaksjoner», f.eks. systemisk kontaktdermatitt, må det foreligge erklæring fra spesialist i hudsykdommer. Det er ikke et krav at det er utført epikutantesting, men det er ofte naturlig.

Manuskriptet ble godkjent 15.9. 2005.

Litteratur

1. Schnuch A, Geier J, Uter W et al. National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. Population-adjusted frequencies of sensitization (PAFS) in 40,000 patients from a multicenter study (IVDK). *Contact Dermatitis* 1997; 37: 200–9.
2. Fisher AA. Allergic reactions due to metals used in dentistry. *Cutis* 1974; 14: 797–800.
3. Wilkinson JD, Shaw S. Contact dermatitis: Allergic. I: Champion RH, Burton JL, Burns DA et al, red. *Textbook of dermatology*. Oxford: Blackwell, 1998: 802–12.
4. De Rossi SS, Greenberg MS. Intraoral contact allergy: a literature review and case reports. *J Am Dent Assoc* 1998; 129: 1435–41.
5. Dal Sacco D, Gibelli D, Gallo R. Contact allergy in the burning mouth syndrome: a retrospective study on 38 patients. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 63–4.
6. Kallus T, Mjör IA. Incidence of adverse effects of dental materials. *Scand J Dent Res* 1991; 99: 236–40.
7. Axéll T. Hypersensitivity of the oral mucosa: clinics and pathology. *Acta Odontol Scand* 2001; 59: 315–9.
8. Hensten-Petersen A. Casting alloys: side effects. *Adv Dent Res* 1992; 6: 38–43.
9. Räsänen L, Kalimo K, Laine J et al. Contact allergy to gold in dental patients. *Br J Dermatol* 1996; 134: 673–7.
10. Möller H. Dental gold alloys and contact allergy. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 63–6.
11. Vamnes JS, Morken T, Helland S et al. Dental gold alloys and contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 128–33.
12. Blomgren J, Axell T, Sandahl O et al. Adverse reactions in the oral mucosa associated with anterior composite restorations. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 311–3.
13. Björkner B, Niklasson B. Contact allergy to the UV absorber Tinuvin P in a dental restorative material. *Am J Contact Dermat* 1997; 8: 6–7.
14. Pedersen AML, Smidt D, Nauntofte B et al. Burning mouth syndrome. Ætiopatogenetiske mekanismer, symptomatologi, diagnostik og behandling. *Tandlægebladet* 2004; 108: 418–31.
15. Eide R, Morken T, Gjerdet NR. Bivirkningsproblematikk etter tannbehandling i Tyrkia. *Nor Tannlegeforen Tid* 1998; 108: 712–4.
16. Schuster G, Reichle R, Bauer RR et al. Allergies induced by orthodontic alloys: incidence and impact on treatment. Results of a survey in private orthodontic offices in the Federal State of Hesse, Germany. *J Orofac Orthop* 2004; 65: 48–59.
17. Van Hoogstraten IM, Andersen KE, Von Blomberg BM et al. Reduced frequency of nickel allergy upon oral nickel contact at an early age. *Clin Exp Immunol* 1991; 85: 441–5.
18. Alanko K, Kanerva L, Jolanki R et al. Oral mucosal diseases investigated by patch testing with a dental screening series. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 263–7.
19. Læijendecker R, Dekker SK, Burger PM et al. Oral lichen planus and allergy to dental amalgam restorations. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1434–8.
20. Issa Y, Brunton PA, Glennly AM et al. Healing of oral lichenoid lesions after replacing amalgam restorations: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98: 553–65.
21. Björkner B, Bruze M, Möller H. High frequency of contact allergy to gold sodium thiosulfate. An indication of gold allergy? *Contact Dermatitis* 1994; 30: 144–51.
22. Begerow J, Neuendorf J, Turfeld M et al. Long-term urinary platinum, palladium, and gold excretion of patients after insertion of noble-metal dental alloys. *Biomarkers* 1999; 4: 27–36.
23. van Loon LA, van Elsas PW, van Joost T et al. Contact stomatitis and dermatitis to nickel and palladium. *Contact Dermatitis* 1984; 11: 294–7.
24. Kielhorn J, Melber C, Keller D et al. Palladium – a review of exposure and effects to human health. *Int J Hyg Environ Health* 2002; 205: 417–32.
25. Geurtsen W. Biocompatibility of resin-modified filling materials. *Crit Rev Oral Biol* 2000; 11: 333–55.
26. Holmstrup P, Axéll T, Björkner B. Allergisk reaktion i mundslimhinden som følge af dentale restaureringer. Hvad kan der gøres? *Tandlækartidningen* 1999; 91: 21–8.
27. Lind PO. Oral lichenoid reactions related to composite restorations. *Acta Odontol Scand* 1988; 46: 63–5.
28. Hensten-Petersen A. Skin and mucosal reactions associated with dental materials. *Eur J Oral Sci* 1998; 106: 707–12.
29. Dutree-Meulenber RO, Kozel MM, van Joost T. Burning mouth syndrome: a possible etiologic role for local contact hypersensitivity. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 935–40.
30. van Noort R, Gjerdet NR, Schedel A et al. An overview of the current status of national reporting systems for adverse reactions to dental materials. *J Dent* 2004; 32: 351–8.
31. Kanerva L, Lahtinen A, Toikkanen J et al. Increase in occupational skin diseases of dental personnel. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 104–8.
32. Jones DH, Beltrani VS. Oral mucous membrane contact dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 1997; 17: 471–85.
33. Francalanci S, Sertoli A, Giorgini S et al. Multi-centre study of allergic contact cheilitis from toothpastes. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 216–22.
34. Pigatto PD, Guzzi G. Systemic contact dermatitis from nickel associated with orthodontic appliances. *Contact Dermatitis* 2004; 50: 100–1.
35. Jensen CS, Menne T, Lisby S et al. Experimental systemic contact dermatitis from nickel: a dose-response study. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 124–32.
36. Morken T, Helland S, Gjerdet NR et al. Epikutantesting ved mistanke om bivirkninger av dentale materialer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1554–6.
37. Gjerdet NR, Morken T. Epikutantesting ved mistenkte pasientreaksjoner mot odontologiske materialer. *Nor Tannlegeforen Tid* 2002; 112: 380–3.

Legemiddelbivirkninger i munnhulen

Sammendrag

Bakgrunn. En av de eldste og fortsatt valide dogmer innen medisinen er at munnhulen er kroppens speil. Sykdomsmanifestasjoner i munnen kan fortelle om sykdommer andre steder i kroppen. Omvendt kan praktisk talt alle sykdomstilstander i munnhulen imiteres av legemiddelbivirkninger.

Materiale og metode. Relevant litteratur ble funnet gjennom søk i databasene Medline og Google Scholar, samt ved gjennomgang av referanselistene i sentrale artikler fra disse søkene og annen tilgjengelig litteratur.

Resultater og fortolkning. Legemiddelbivirkninger i munnregionen kan likne flere sykdommer, for eksempel lichen planus, erythema multiforme og pemfigus. Som oftest er imidlertid de orale symptomene uspesifikke, som ved munntørrehet, den vanligste orale bivirkning av legemidler. Medikamentindusert gingival hyperplasi er en karakteristisk bivirkning som det vanligvis er enkelt å diagnostisere. Også urtemedisin kan gi orale bivirkninger. Bisfosfonatassosiert kjevebeinnekrose, som først ble rapportert i 2003, har i den senere tid fått betydelig oppmerksomhet.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Per Løkken

perl@odont.uio.no
Seksjon for odontologisk farmakologi og farmakoterapi
Universitetet i Oslo
Postboks 1057 Blindern
0316 Oslo

Lasse A. Skoglund

Seksjon for odontologisk farmakologi og farmakoterapi
Universitetet i Oslo
og
Avdeling for kjeve- og ansiktskirurgi
Ullevål universitetssykehus

For hundre år siden ble syfilis beskrevet som «den store imitator», fordi sykdommen kunne etterlikne, mimikere, praktisk talt hver eneste sykdomsmanifestasjon. Medikamentelle bivirkninger har i våre dager overtatt denne rollen. Det gjelder også i munnhulen, der nesten alle sykdomstilstander kan imiteres av legemiddelbivirkninger. Et eksempel på en karakteristisk og relativt lett diagnostiserbar oral bivirkning er medikamentinduserte gingivale hyperplasier (fig 1) (1). De orale symptomene er imidlertid ofte uspesifikke, som for eksempel ved medikamentindusert erythema multiforme. Spørsmål om bruk av legemidler er alltid relevant ved utredning av sykdomstilstander i munnregionen.

Oversikter over orale legemiddelbivirkninger er stort sett basert på kasuistikker og angivelser fra små pasientgrupper (2–6). For kun få medikamenter er det publisert velkontrollerte studier av orale bivirkninger. En undersøkelse i USA i 1992 viste at for de 200 medikamentene som oftest ble forskrevet, var de hyppigst angitte orale bivirkninger munntørrehet (80 %), smaksforstyrrelser (47 %) og stomatitt (34 %) (7).

Munntørrehet og spyttflod

Munntørrehet er ikke noe entydig begrep. Det bør skilles mellom xerostomi og hyposalivasjon. Xerostomi er den subjektive følelsen av å være tørr i munnen, hyposalivasjon innebærer en målbar reduksjon av spyttproduksjonen. Ofte er de to tilstandene sammenfallende, men ikke alltid. Det er mange årsaker til munntørrehet, og medikamentbruk er den vanligste. Munntørrehet er en potensiell bivirkning av mer enn 500 medikamenter. Ved medikamentindusert munntørrehet er endring av medisineringsen en mulighet, men ofte må det satses på symptomlindring og forebygging av skader. En mer utførlig redegjørelse om medikamenter og munn-

tørrehet er publisert i Tidsskriftet (8), artikkelen inneholder blant annet en tabell over de mest aktuelle legemidler.

Spyttflod (ptyalisme) er langt mindre vanlig enn munntørrehet. Når det synes å være for meget spytt, slik at pasienten sikler, skyldes det oftere problemer med svelging enn reell overproduksjon (3). Farmaka som stimulerer kolinerge reseptorer kan gi økt spyttsekresjon. Ved bruk av kolinesterasehemmere som neostigmin er hypersalivasjon en velkjent effekt. Det er også rapportert at kaptopril, litium, nitrazepam og ketamin kan føre til økt sekresjon (3).

Effektene av det antipsykotiske midlet klozapin på spyttsekresjonen illustrerer noe av kompleksiteten i reguleringen av salivproduksjonen. Klozapin gir spyttflod hos 30–50 % av pasientene, særlig om natten, beskrevet som våt pute-fenomenet. Dette kan virke overraskende, fordi midlet har en kraftig antikolinerg effekt som hos andre gir munntørrehet. Hvorfor klozapin gir hypersalivasjon hos noen og munntørrehet hos andre, er uklart og omdiskutert (9).

Smaksforstyrrelser

Sammen med luftveisinfeksjoner og mangelfullt kosthold er legemidler den vanligste årsak til forandringer i smaksopplevelsen, og det i ca. 30 % av tilfellene (10, 11). Insidensen av medikamentelle smaksforstyrrelser øker med stigende alder. Dette kan delvis bero på samtidig økning i forekomsten av medikamentbehandling munntørrehet (12). Smaksforstyrrelsene kan ytre seg forskjellig: bitter eller metallisk smak, endret smak slik at for eksempel surt smaker søtt, nedsatt følsomhet eller tap av smak; avsmak for mat eller medikamentsmak. Luktesansen kan også være affisert. Ikke minst hos gamle kan slike forstyrrelser forringe livskvaliteten, føre til ikke-etterlevelse av



Hovedbudskap

- Bivirkninger av legemidler kan imitere praktisk talt alle sykdomstilstander i munnhulen
- Legemiddelnavn er følgelig alltid en relevant del ved utredning av slike sykdommer
- Medikamentinduserte symptomer er ofte ukarakteristiske og vanskelige å skille fra tilsvarende sykdomsbilder med annen årsak



Figur 1 Gingival hyperplasi hos en 28 år gammel mann som etter nyretransplantasjon er behandlet med ciklosporin og nifedipin i seks måneder. Begge disse medikamentene kan indukere tannkjøthyperplasi (1). Gjengitt med tillatelse av R.A. Seymour, Newcastle

medisineringsopplegg, og gi nedsatt appetitt, vekttap og depresjon (11).

Antihypertensiver og serum-lipidsenkende midler

Mer enn en tredel av disse vanlig brukte farmaka kan forandre opplevelsen av smak og lukt (11). ACE-hemmere kan gi metallisk, bitter eller sur smak som skjuler andre smaksopplevelser (12). Mellom ACE-hemmerne er det forskjeller i insidens av smaksforstyrrelser, som vist i en stor studie der insidensen var 3,1 % med kaptopril og 0,5 % med enalapril. Smaksfunksjonen normaliseres vanligvis i løpet av noen dager etter seponering (11). Disse smaksforstyrrelsene antas å bero på sinkmangel, økt lokal konsentrasjon av bradykinin eller ennå uidentifiserte mekanismer (12). Noen angiotensin-II-reseptorantagonister kan også gi smaksforandringer, for eksempel losartan, men ikke så ofte som ACE-hemmere. De fleste kalsiumantagonistene kan gi smakforstyrrelser, også alle de fem statinene som er på markedet i Norge (11). Etter bruk av adrenerge blokkere, antiarytmika og diuretika er smaksforstyrrelser mer uvanlig.

Andre medikamenter

Om lag 200 legemidler er assosiert med smaksforstyrrelser (10, 13). Blant dem som kan gi metallisk smak er sovemidlet zopiklon, giktmidlet allopurinol og diabetesmidlet glipizid (13). Smaksforstyrrelser av varierende karakter er forbundet med legemidler som baklofen, klorheksidin, levodopa, litium, metronidazol og terbinafin, samt medikamentgrupper som antibiotika (betalaktamantibiotika, makrolider og tetrasykliner), antidepressiver, proteasehemmere ved HIV-infeksjon, antineoplastiske og immunmodulerende midler, epilepsimidler, H₂-reseptorantagonister, ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler (NSAID) og protonpumphehemmere (2, 3, 12, 13). For mange medikamenter er det uoverensstemmelser i litteraturen når det gjelder smaksforstyrrelsens karakter og hyppighet.

Smaksforstyrrelser kan skyldes dysfunksjon i smaksløkenes ionekanaler eller påvirk-

ning av intracellulære budbringere slik at smaksstimuli mistolkes (12). Ioner som kalsium spiller en viktig rolle i disse prosessene. Sink angis å være av betydning for normal smaksans og luktesans. Danning av sinklater kan spille en nøkkelrolle ved medikamentinduserte smaksforstyrrelser (10). Introduksjon av sinklater i behandlingen av slike forstyrrelser har imidlertid ikke gitt entydige resultater.

Stomatitt

Stomatitt er en uspesifikk sekkediagnose som kan omfatte mange legemiddelreaksjoner, gjerne klassifisert som stomatitis venenata eller stomatitis medicamentosa. Førstnevnte betegner en allergisk reaksjon eller irritasjonsreaksjon på overflateappliserte medikamenter, sistnevnte betegner stomatitt utløst av systemisk virkende medikamenter (3).

Ulcerasjoner

Den vanligste intraorale ulcerasjon er rekurrent aftøs stomatitt (15–20% av befolkningen). Det overflateaktive stoffet natriumlaurylsulfat, som blant annet inngår i de fleste tannkremer, kan ødelegge den beskyttende orale spyttinnen og disponere for afteliknende lesjoner (14). Medikamentinduserte afteliknende ulcerasjoner er rapportert for rekke legemidler, blant annet betablokkere, NSAID-preparater, kaptopril, tacrolimus og sulfonamider (2). For betablokkere og NSAID-midler er assosiasjonen med orale ulcerasjoner bekræftet i en kontrollert studie (15). Den patologiske mekanismen er fortsatt uklar.

Lokalt appliserte medikamenter, for eksempel acetylsalisylsyretabletter bukkalt ved tannpine eller pancreasenzympreparater, kan forårsake ulcerasjoner ved henholdsvis etsing og enzymatisk aktivitet. Mange medikamenter som brukes i behandling av kreft, kan gi dype, smertefulle ulcerasjoner, for eksempel metotreksat, fluorouracil og merkaptopurin (4). Sår kan oppstå i løpet av dager etter behandlingsstart og være inngangsport for systemiske infeksjoner.

Fast lokalisert utbrudd

Fast lokalisert utbrudd (fixed drug eruption) er en medikamentutløst immunologisk reaksjon som opptrer på samme sted(er) hver gang pasienten får medikamentet. Lesjonene kan være lokalisert i munnhulen eller opptre samtidig med lesjoner på andre slimhinner og manifestere seg som ulcerasjoner, vesikler, erytematøse flekker eller overflatiske erosjoner. Til å begynne med er det vanligvis enkeltlesjoner, men de kan bli mange ved gjentatt medikamenteksponering (4). Mange legemidler kan utløse fast lokalisert utbrudd, slik som sulfonamider, tetrasykliner, barbiturater, fenytoin, paracetamol og andre NSAID-midler.

Lichenoide legemiddelreaksjoner

Lichen planus er en mukokutan sykdom med uklar etiologi. Det er karakteristisk

morfologi, med nettformede eller ringformede hvite striper, sjelden ulcerasjoner og vesikler. Ved lichenoide legemiddelreaksjoner er det liknende kliniske og histologiske funn som ved vanlig lichen planus, men de skiller seg fra lichen planus ved at de forsvinner når det aktuelle legemidlet seponeres (16). Lesjonene kan persistere i lang tid etter seponering (17). Blant de mest aktuelle medikamenter er NSAID-midler og ACE-hemmere (4), men legemidler fra omtrent alle terapigrupper er blitt assosiert med lichenoide legemiddelreaksjoner.

Det er nylig vist en signifikant assosiasjon mellom lichen planus eller lichenoide legemiddelreaksjoner og inntak av medikamenter som metaboliseres av polymorfe cytokrom P-450-enzymet med risiko for genetisk betinget langsom metabolisme hos noen mennesker. Dette tyder på at enkelte av disse reaksjonene kan ha en farmakologisk patogenese relatert til manglende, ikke-funksjonelle eller inhiberte cytokromenzymet (17).

Pemfigoide lesjoner

Minst 30 medikamenter er knyttet til pemfigoide eller andre vesikulære slimhinneaffeksjoner, for eksempel sulfonamider, NSAID-midler, legemidler mot hjerte- og karsykdommer og betalaktamantibiotika (2). Oral mucosa kan være den eneste affiserte slimhinne. Bortsett fra at munnslimhinnen ofte er involvert, spesielt ved penicillamin, er andre kliniske kjennetegn for medikamentindusert pemfigoid yngre alder enn det som er vanlig ved idiopatisk pemfigoid og tilheling når medikamentet seponeres (3, 4).

Erythema multiforme

Dette er et syndrom med symmetriske mukokutane lesjoner som typisk kan affisere munnregionen, hender og føtter. Det starter som erytem, og i løpet av timer kan det dannes vesikler og erosjoner. Når syndromet er medikamentutløst, inntreffer det vanligvis etter 1–3 ukers behandling (5, 6). Barbiturater, NSAID-midler, sulfonamider, antibiotika og gull er blant de mange medikamenter som er assosiert med erythema multiforme. Det kan være umulig klinisk å skille medikamentindusert erythema multiforme fra erytem av annen årsak (2).

Mens herpes simplex-virus er den dominerende utløsende faktor (70–80%) ved erythema multiforme, utløser medikamenter 80–95% av tilfellene av toksisk epidermal nekrolyse og mer enn 50% av tilfellene av Stevens-Johnsons syndrom (18).

Opportunistiske infeksjoner

To viktige faktorer for munnhulens helsetilstand er spyttet og den orale mikroflora. Spytt er svært rikt på antimikrobielle faktorer. Det fungerer imidlertid som et selektivt medium for mikrobevekst. Saliva gir næring til og tillater tilstedeværelse av tolerable mengder av mikrober som normalt ikke er patogener. Disse bidrar til å hindre koloni-

sering av patogener. Både lokalt og systemisk virkende antimikrobielle stoffer kan fremkalle superinfeksjoner ved å forårsake endringer i munnhulens økosystem.

Overvekst av sopp, vanligvis *Candida albicans*, er en typisk superinfeksjon i munnhulen som særlig oppstår ved behandling med bredspektrede antibiotika. Slike infeksjoner kan også oppstå når for eksempel cytostatika eller immunsuppressiver interfererer med kroppens forsvarsmekanismer. Likeledes ved bruk av glukokortikoider, både ved inhalasjon eller systemisk administrasjon.

Pigmentering av munnslimhinne og tenner

Metaller som sølv, gull, vismut og kvikksølv var tidligere den vanligste årsaken til vevsmisfarging. Typisk var fargeforandringer langs tannkjøttrenden forårsaket av metallsulfider dannet ved reaksjon mellom metallene og produkter fra plakk i tannkjøttlommen (5). Medikamenter assosiert med pigmentering av munnslimhinnen omfatter blant annet zidovudin, østrogen, cyklofosfamid, ketokonazol, doksorubicin, fluorouracil, fentiaziner og antimalariamidler (19).

Minocyklin er et tetrasyklin som er mye brukt i andre land, særlig mot akne. Det kan gi utbredt blå, blågrå eller brun pigmentering av tannkjøtt, munnslimhinne og tunge. Pigmenteringen kan delvis avspeile misfarging av underliggende bein og tannrøtter (2). Minocyklin og fentiaziner kan ved direkte reaksjon med melanin danne medikament-pigment-komplekser (19). Det er vel kjent at tetrasykliner kan misfarge og irreversibelt skade tenner under danning. De bør derfor ikke gis til gravide eller barn under 12 år.

Mange stoffer, også i mat og drikke, kan gi overflattisk misfarging i munnhulen. Det samme kan medikamenter som for eksempel jernsalter, vismut, klorheksidin og antibiotika.

Medikamentrelaterte hevelser

Medikamentinduserte slimhinnehevelser er ofte av allergisk karakter og affiserer fortrinnsvis leppene og tungen. Angioødem i uvula-regionen kan være livstruende, men forekommer sjelden (4). ACE-hemmere, NSAID-midler, barbiturater og antibiotika, ikke minst penicilliner, er legemidler som er forbundet med angioødem.

ACE-hemmere er implisert i om lag en tredel av alle tilfeller av angioødem (20). Det er da vanligvis ikke en immunologisk, men en anafylaktoid reaksjon. ACE-hemmerindusert angioødem skyldes sannsynligvis økt mengde bradykinin og andre inflammasjonsmediatorer, samt genetiske og/eller miljøfaktorer (3, 21). Rapporterte tilfeller av angioødem med de nyere angiotensin-II-reseptorantagonistene, uten bradykininøkning, viser at etiologien fortsatt er uklar (20).

Kusmaliknende spyttkjertelhevelse, vanligvis bilateral, er rapportert som bivirkning av blant annet NSAID-midler, sulfonamider,

fentiaziner, klorheksidin og intravenøse kontrastmedier.

Sukkerholdige medikamenter

I 1960- og 70-årene var det mye oppmerksomhet omkring kariesrisikoen ved bruk av sukkerholdige medikamenter. Dette er nå et lite problem i forhold til andre former for sukkerinntak. Problemet er redusert fordi det er færre sukkerholdige preparater på markedet. Det kan imidlertid være et problem for eldre med munntørrehet og barn som får langvarig eller hyppig behandling med antimikrobielle sukkermiksturer. Er slik behandling nødvendig, bør det sørges for skikkelig, regelmessig tannrengjøring og optimal bruk av fluorid mot karies. Barn bør om mulig heller gis tabletter.

Gingival hyperplasi

Gingival hyperplasi, først rapportert ved bruk av fenytoin i 1940-årene, er etter hvert blitt en velkjent bivirkning av flere medikamenter. Tilstanden starter ofte med nodulær forstørrelse av tannkjøttpapillene mellom fortennene. Utviklingen kan manifestere seg fra 1–3 måneder til år etter behandlingsstart. Hyperplasien kan vokse seg så stor at det interfererer med tygge- og talefunksjonen (fig 1) (1).

Patogenesen ved slik gingival overvekst antas å være multifaktoriell – et spill mellom farmakologiske faktorer og vertsfaktorer, der blant annet nivået av TGF- β 1 medvirker til dysregulert fibroblastproliferasjon og ekstracellulær matriksprolifering som forårsaker fibrose (22). God personlig og profesjonell munnhygiene som hindrer eller fjerner plakkdanning på tennene kan begrense utviklingen av hyperplasi.

For de mest aktuelle medikamentene angis varierende insidenser: fenytoin 20–40 %, kalsiumkanalblokkere 0,5–50 % og ciklosporin 10–30 %. For noen andre medikamenter er det spredte rapporter om gingival hyperplasi, det gjelder blant annet erytromycin, sertralin, valproat, vigabatrin og fenobarbital.

Urtemedisin

Om lag 25 % av godkjente legemidler stammer fra urtemedisin. Naturlegemidler fra planteriket vil, på samme måte som godkjente legemidler, kunne gi så vel ønskede effekter som uønskede bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger i munnregionen. Her er noen eksempler: johannesurt (*Hypericum perforatum*), kyskhetstre (*Vitex agnus castus*) og salvie (*Salvia officinalis*) kan gi munntørrehet, og yohimbin (*Pausinystalia yohimbe*) kan øke spyttsekresjonen (23, 24). Matrem (*Tanacetum parthenium*) er assosiert med både munntørrehet, smaksforstyrrelser og orale after. Solhatt (*Echinacea purpurea*) kan gi en kriblende og nummen følelse i tungen, mens kavakava (*Piper methysticum*) er assosiert med orale og lingvale dyskinesier. Spørsmål om bruk av naturlegemidler bør følges opp også inngå som en del av



Figur 2 Blottlagt nekrotisk overkjevebein i en pasient som er behandlet med et bisfosfonat (zolodronat) i seks måneder. Fire måneder tidligere var tenner ekstrahert fra bakre del av overkjeven. Gjengitt med tillatelse fra Jay Neugarten, New Hyde Park, New York, *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* (25) og *The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*

anamnesen ved utredning av sykdomstilstander i munnhulen.

Bisfosfonater og kjeveosteonekrose

De siste to år er det kommet mange rapporter om terapieresistent smertefull bisfosfonatrelatert kjevebeinnekrose (25–28), også fra Norge (29, 30). Figur 2 viser ett slikt tilfelle (25). Bisfosfonatassosiert kjevebeinnekrose anses nå som et distinkt klinisk syndrom, selv om etiologien fortsatt er uklar og det kan være en rekke medvirkende faktorer. Det karakteriseres blant annet ved å være spesielt terapieresistent, kun lokalisert i mandibelen og/eller maksillen, uten tilsvarende lesjoner i andre deler av skjelettet (25, 26). De fleste tilfellene av kjevebeinnekrose er knyttet til intravenøs administrasjon av bisfosfonater ved kreftbehandling (25–28). Bisfosfonater er kraftigvirkende osteoklasthemmere, med antitumoregenskaper og antiangiogene egenskaper og halveringstid på mange år.

Høypotente bisfosfonater administreres vanligvis intravenøst for å redusere hyperkalsemi ved krefttyper som multiple myelomer, brystkreft og prostatakreft med beinmetastaser. Mindre potente bisfosfonater gis peroralt over lang tid for å hemme beinresorpsjonen ved osteoporose. Tall fra Nasjonalt folkehelseinstitutt viser at salget av bisfosfonater, målt i definerte døgndoser (DDD), har økt kraftig de siste fem årene. I 2005 ble det solgt totalt vel 40 000 DDD/døgn, som gir et estimat over antall daglige brukere. Bisfosfonatene brukes hovedsakelig innenfor osteoporoseområdet, kun en liten andel brukes ved maligne tilstander (S. Sakshaug, personlig meddelelse).

The International Myeloma Foundation gjorde i 2004 en Internett-basert undersøkelse av kjeveosteonekrose assosiert med bisfosfonatbehandling. Både osteonekrose og mistenkelige funn, inkludert beinerosjoner og spisse beinekskresenser, samt blottlagt bein ble registrert. Av 904 myelompasienter var det hos 62 kjevebeinnekrose og hos 54 mis-

tenkelige funn. Av 299 brystkreftpasienter var det kjevebeinnekrose hos 13 og mistenkelige funn hos 23. 71 % av myelompatientene hadde fått zoledronat, 29 % kun pamidronat. Utviklingen av kjevebeinnekrose startet tidligere med zoledronat. Kumulativ insidens tre år etter behandlingsstart var for zoledronat og pamidronat henholdsvis 10 % og 4 % (31). Fordelene med slik intravenøs kreftbehandling anses som så store at de klart oppveier risikoen for kjevebeinnekrose. Det er imidlertid viktig at onkologer og tannleger samarbeider for å redusere risikoen (26, 27).

En nylig publisert oversikt gir en god beskrivelse av risikofaktorer, diagnostikk, forebygging, behandling og oppfølging av bisfosfanatindusert kjevebeinnekrose (26). Før det startes intravenøs administrasjon av bisfosfonater bør pasienten utredes og behandles av kvalifisert odontologisk personell, helst i en sykehusavdeling. Nødvendige invasive dentale prosedyrer, som tannekstraksjoner, periodontal kirurgi og endodonti, bør utføres før behandlingen. Det bør ikke settes inn dentale implantater. I tillegg kommer restorativ tannbehandling og tilpasning av proteser. Dersom pasienten trenger invasive prosedyrer, bør behandlingsstart med bisfosfonat utsettes en måned slik at det blir tilstrekkelig tid til bein- og sårtilheling (26).

Det er langt mindre risiko for utvikling av kjevebeinnekrose ved behandling av osteoporose med lavpotente bisfosfonater som alendronat og risedronat. I en studie av 63 pasienter med bisfosfonatrelatert kjevebeinnekrose var det 56 som hadde fått intravenøs kreftbehandling i minst ett år, mens seks hadde fått peroral langtidsbehandling for osteoporose med alendronat og en med risedronat (25). Tatt i betraktning at det på verdensbasis årlig blir behandlet titalls millioner personer med alendronat, er det svært få tilfeller som er rapportert (28). Dette kan imidlertid endre seg. Alendronat har en halveringstid på mer enn ti år og brukes nå av mange relativt unge kvinner til forebygging og behandling av osteoporose, og langvarig bruk er sannsynlig (26–28).

Leger og tannleger bør være oppmerksomme på muligheten for utvikling av kjeveosteonekrose hos osteoporosepasienter som behandles med bisfosfonater. Det typiske kliniske syndromet med mukøs ulcerasjon og blottlagt nekrotisk bein kan forutgå av symptomer som smerte, bløtvevshevelse, løse tenner og parestesier.

Manuskriptet ble godkjent 6.1. 2006.

Litteratur

1. Løkken P, Skomedal T. Kalsiumkanalblokkerindusert gingival hyperplasi. Sjelden, eller tusener av tilfeller i Norge? Tidsskr Nor Lægeforen 1992; 112: 1978–80.
2. Scully C, Bagan JV. Adverse drug reactions in the orofacial region. Crit Rev Oral Biol Med 2004; 15: 221–39.
3. Tack DA, Rogers RS. Oral drug reactions. Dermatologic Therapy 2002; 15: 236–50.
4. Porter SR, Scully C. Adverse drug reactions in the mouth. Clin Dermatol 2000; 18: 525–32.

5. Abdollahi M, Radfar M. A review of drug-induced oral reactions. J Contemp Dent Pract 2003; 3: 10–31.
6. Byrne BE. Oral manifestations of systemic agents. I: Ciancio SG, red. ADA guide to dental therapeutics. Chicago: ADA Publishing, 2000: 496–568.
7. Smith RG, Burtner AP. Oral side-effects of the most frequently prescribed drugs. Spec Care Dentist 1994; 14: 96–102.
8. Løkken P, Birkeland JM. Medikamenter og munn-tørrehet. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 581–2.
9. Davydov L, Botts SR. Clozapine-induced hypersalivation. Ann Pharmacother 2000; 34: 662–5.
10. Tomita H, Yoshikawa T. Drug-related taste disturbances. Acta Otolaryngol Suppl 2002; 546: 116–21.
11. Doty RL, Philip S, Reddy K et al. Influences of anti-hypertensive and antihyperlipidemic drugs on the senses of taste and smell: a review. J Hypertens 2003; 21: 1805–13.
12. Ackerman BH, Kasbekar N. Disturbances of taste and smell induced by drugs. Pharmacotherapy 1997; 17: 482–96.
13. Duxbury AJ, Oliver RJ, Pemberton MN. Persistent impairment of taste associated with terbinafine. Br Dent J 2000; 188: 295–6.
14. Herlofson BB, Barkvoll P. Sodium lauryl sulfate and recurrent aphthous ulcers. A preliminary study. Acta Odontol Scand 1994; 52: 257–9.
15. Boulinguez S, Reix S, Bedane C et al. Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case-control study. Br J Dermatol 2000; 143: 1137–9.
16. DeRossi SS, Ciarrocca KN. Lichen planus, lichenoid drug reactions, and lichenoid mucositis. Dent Clin North Am 2005; 49: 77–89.
17. Kragelund C, Thomsen CE, Bardow A et al. Oral lichen planus and intake of drugs metabolized by polymorphic cytochrome P450 enzymes. Oral Dis 2003; 9: 177–87.
18. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N Engl J Med 1995; 333: 1600–7.
19. Hatch CL. Pigmented lesions of the oral cavity. Dent Clin North Am 2005; 49: 185–201.
20. Chiu AG, Krowiak EJ, Deeb ZE. Angioedema associated with angiotensin II receptor antagonists: challenging our knowledge of angioedema and its etiology. Laryngoscope 2001; 111: 1729–31.
21. Gislon Da Silva GM. Captopril-induced bilateral parotid and submandibular sialadenitis. Eur J Clin Pharmacol 2004; 60: 449–53.
22. Ellis JS, Morgan CL, Kirby JA et al. Plasma TGF-beta1 as a risk factor for gingival overgrowth. J Clin Periodontol 2004; 31: 863–8.
23. Abebe W. An overview of herbal supplement utilization with particular emphasis on possible interactions with dental drugs and oral manifestations. J Dent Hyg 2003; 77: 37–46.
24. Magee KA. Herbal therapy: a review of potential health risks and medicinal interactions. Orthod Craniofac Res 2005; 8: 60–74.
25. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62: 527–34.
26. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg. 2005; 63: 1567–75.
27. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. Cancer 2005; 104: 83–93.
28. Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? J Oral Maxillofac Surg. 2005; 63: 682–9.
29. Hågensli N, Skjelbred P. Uforklarlig osteonekrose i kjeven ved bruk av zoledonsyre (Zometa®). Nor Tannlegeforen Tid 2005; 115: 920–1.
30. Herlofson BB, Bruland ØS. Kjeveosteonekrose assosiert med bisfosfonater og ekstraksjon av tenner. Nor Tannlegeforen Tid 2005; 115: 922.
31. Durie BGM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. N Engl J Med 2005; 353: 99–100.

Hvordan påvirkes munnhulen av kreftbehandling?

Sammendrag

Bakgrunn. Kreftbehandling med cytostatika og/eller stråling mot hode-hals-regionen kan gi akutte og kroniske bivirkninger i munnhulen.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på relevante artikler funnet ved søk i Medline samt egne forskningsresultater og erfaringer.

Resultater. De viktigste orale komplikasjonene ved behandling med cytostatika og/eller stråling er mukositt, infeksjon, spyttkjerteldysfunksjon, smaksforstyrrelser, munntørrehet, smerte, karies, trismus, osteoradionekrose og osteonekrose. Osteonekrose i kjevene er nylig satt i sammenheng med bisfosfonatterapi i behandlingen av pasienter med skjelettmetastaser. Tenner og kjevebør saneres for patologiske tilstander før behandling med cytostatika, stråling og/eller bisfosfonater.

Fortolkning. Økt kunnskap og større interesse hos helsepersonell samt integrering av tannhelsepersonell i det onkologiske behandlingsteam er svært viktig for god profylakse og riktig håndtering av munnhulebivirkninger av kreftbehandling.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Bente Brokstad Herlofson

brokstad@odont.uio.no

Kristine Løken

Det odontologiske fakultet
Avdeling for oral kirurgi og oral medisin
Universitetet i Oslo
Postboks 1109 Blindern
0317 Oslo
og
Rikshospitalet-Radiumhospitalet

Leger og sykepleiere viser mindre interesse for munnhulen enn for andre deler av kroppen til pasienter som behandles for kreft, ifølge en svensk doktorgradsstudie (1). Hensikten med denne artikkelen er å rette oppmerksomheten mot og øke interessen for

orale komplikasjoner etter cytostatikabehandling og stråling. Orale symptomer og komplikasjoner kan kompromittere selve kreftbehandlingen, gi dårligere livskvalitet, føre til sosial dysfunksjon og innebære sosioøkonomiske problemer (2). Dette kan påvirke både remisjon av sykdom og overlevelse.

Sammenhengen mellom oral helse, generell helse og helserelatert livskvalitet fordrer et multidisiplinært samarbeid der tannhelsepersonell bør integreres i det onkologiske behandlingsteam. På den måten kan orale bivirkninger forebygges og/eller lindres, slik at kreftpasienters munnhulehelse og tannhelse bedres på kort og lang sikt. Kreftpasienter som evalueres og behandles av et team der tannhelsepersonell inngår, får redusert og i mange tilfeller eliminert behandlingsbegrensende toksisitet og oral behandlingssosiert morbiditet (3).

Munnhulen – en del av kroppen

Det er ingen presis grense mellom munnhulen og resten av kroppen. Likevel finnes det et tradisjonelt skille mellom helse generelt og munnhule- og tannhelse. Helsevesenet i Norge er med på å opprettholde dette kunstige skillet ved at tannhelsetjenesten fortsatt i stor grad er skilt fra den generelle medisinske helsetjenesten. Dette er ikke minst uheldig for kreftpasienter.

Aggressiv cytostatikaterapi og strålebehandling induserer skade ikke bare på kreftceller, men også på normale celler. Munnhulen er spesielt sårbar for direkte og indirekte toksiske effekter av cytostatika og stråling. Den store risikoen for skade skyldes multiple faktorer som munnslimhinnens raske celleomsetning, kompleks mikroflora, spyttkjerteldysfunksjon og traumatisering av bløtvev ved normal oral funksjon (4). De orale komplikasjonene kan være så alvorlige at kreftbehandlingsintensiteten må reduseres, i verste fall er pasienten ikke i stand til å fortsette behandlingen (2).

Epidemiologi og patogenese

Hyppigheten av orale bivirkninger varierer med type kreftbehandling. National Cancer Institute i USA angir følgende estimater: 10% ved adjuvant kjemoterapi, 40% ved kurativ kjemoterapi, 80% ved beinmargstransplantasjon og 100% ved hode-og-hals-stråling der munnhulen er involvert (4). Ifølge Krefregisteret (www.krefregisteret.no) oppdages det i Norge hvert år ca. 23 000 nye krefttilfeller, ca. 10 000 dør av kreft og mer

enn 150 000 mennesker lever med en kreftdiagnose.

Stråling og cytostatika virker både direkte og indirekte toksisk på munnslimhinnen, spyttkjertler, tenner, kjevebein og tyggemuskler (5–7). Direkte toksisitet initieres via primær skade av oralt vev. Indirekte toksisitet er forårsaket av myelosuppresjon og/eller immunsuppresjon, tap av vevsbaserte immunceller og tap av beskyttende bestanddeler i saliva (8).

Orale komplikasjoner

Tabell 1 viser akutte og kroniske orale komplikasjoner relatert til behandling med cytostatika eller stråling mot hode-hals-regionen. En optimal tann- og munnhelse uten skade i tenner, kjeve, slimhinner og spyttkjertler forebygger og reduserer alvorlighetsgraden til flere av de nevnte komplikasjonene. Alle kreftpasienter som skal behandles med cytostatika eller stråling mot hode-hals-regionen, bør før behandlingsstart undersøkes, vurderes og eventuelt behandles for patologiske forhold i munnhulen (ramme 1).

Det er velkjent at strålebehandling mot kreft i hode-hals-regionen gir orale komplikasjoner både på kort og på lang sikt (fig 1). Foreløpig er det ingen konsensus når det gjelder langtidseffekter etter cytostatikabehandling. Litteraturen på området er sparsom, men det er hevdet at salivas kvalitet og kvantitet kan være påvirket i lang tid etter endt cytostatikaterapi (9).

Hovedbudskap

- Cytostatikabehandling eller stråling mot hode-hals-regionen kan medføre akutte og kroniske bivirkninger i munnhulen
- Patologiske prosesser i tenner, slimhinner og kjevebør elimineres før behandlingsstart
- Bisfosfonater i kreftbehandling er assosiert med risiko for utvikling av osteonekrose i kjevene
- Tannhelsepersonell bør være involvert i behandlingen av kreftpasienter
- Kunnskap om munnhelse bør inn i utdanningen av helsepersonell som behandler kreftpasienter

Ramme 1

Alle kreftpasienter bør få følgende orale forhold vurdert og/eller behandlet før kreftbehandling påbegynnes (4). Både klinisk og røntgenologisk undersøkelse er nødvendig

- Karies (mengde/alvorlighetsgrad)
- Tenner som krever endodontisk terapi
- Periodontal sykdom
- Periapikal infeksjon og annen skade i kjevene
- Sykdomstilstander relatert til visdomstenner (perikoronitt)
- Antall tenner som bør ekstraheres
- Munnhygiene (instruksjon og oppfølging)
- Spyttkjerteldysfunksjon (informasjon/tiltak)
- Slimhinnelidelser
- Traumeinduserende tann- og fyllingskanter
- Temporomandibulær dysfunksjon
- Nødvendig tid for stabilisering av oral sykdom (helst 2–3 uker)

Strålebehandling mot spyttkjertler og munnhule utløser betinget pliktmessig stønad til tannbehandling etter folketrygdloven § 5-6. Andre kreftpasienter med økt tannbehandlingsbehov etter behandling med cytostatika har hittil i liten grad fått støtte fra trygden. Rikstrygdeverket har nå, etter påtrykk fra odontologiske fagmiljøer, gitt mulighet for bidrag til tannbehandling ifølge § 5-22b for pasienter med munntørrethet og infeksjoner i munnhulen relatert til cytostatikabehandling mot kreft.

Systematiske munnpleieprotokoller anbefales

for å opprettholde adekvat munnhelse og for å redusere orale komplikasjoner på kort og på lang sikt (10). Mangel på kunnskap hos helsepersonell og mangel på tannhelsepersonell tilknyttet onkologiske avdelinger er viktige barrierer for implementering av orale helsestandarder, og dette kan være årsak til dårlig informasjon til kreftpasienter og deres pleiere og pårørende (11). Helsepersonell som er med i behandlingen av kreftpasienter, bør i utdanningen få trening i munnhuleundersøkelse og få innprentet betydningen av å opprettholde en optimal munnhelse under og etter kreftbehandling.

Oral mukositt

Mukositt er en av de viktigste orale komplikasjoner ved kreftbehandling og defineres som en inflammasjonsliknende prosess i oral mucosa forårsaket av cytostatika og ioniserende stråling (4). Andre begreper som ofte benyttes, er epitelitt og stomatitt. Epitelitt er ifølge nyere forståelse misvisende, da det er økende dokumentasjon for at alle celler og lag i oral mucosa bidrar til prosessen. Stomatitt refererer til enhver inflammatorisk tilstand i mucosa, betegnelsen er ikke årsaksspesifikk.

Frekvens og alvorlighetsgrad varierer med cytostatikaregime og strålefelt og stråledose. Henholdsvis 14–40 % og 90–100 % av disse pasientene utvikler mukositt (5, 12). Smerter i munnhulen gir dårligere livskvalitet for pasienten, og vedkommende kan få problemer med å spise, svelge og snakke og er disponert for alvorlige infeksjoner, inkludert sepsis.

De mange skåringssystemer for mukositt har gjort det vanskelige å sammenlikne ulike studier relatert til tiltak og forebygging av tilstanden. Det er nylig utviklet kunnskapsbaserte retningslinjer for forebygging, evaluering og behandling av oral og gastrointestinal mukositt assosiert med kreftbehandling (10). Disse skal revideres hvert tredje år. Få intervensjoner har vist seg effektive i forebygging av mukositt, og det finnes foreløpig ingen internasjonal akseptert behandling. En spesifikk vekstfaktor, rekombinant human keratinocytvekstfaktor, synes i dag å være det mest lovende agens (5).

Infeksjoner

Det er antatt at munnhulens mikroflora består av ca. 800 bakteriearter. Forandringer i denne mikrofloraen ved kreftbehandling kan føre til lokale og systemiske infeksjoner. Cytostatikabehandling og lokal stråling ødelegger munnslimhinnens forsvarsmekanisme ved å indusere epitelial atrofi, ulcerasjoner, redusert salivasekresjon og granulocytopeni. Redusert barrierefunksjon og tilhelingsevne fører til proliferasjon av mikrobiell biofilm på mucosa, invasjon av mikroorganismer og økt risiko for systemiske infeksjoner, som kan være livstruende (13).

Sopp (*Candida albicans*), bakterier (gramnegative anaerobier) og virus (herpes simplex-virus type 1) kan være primær årsak til slimhinneulcerasjoner eller kan sekundært invadere en allerede ikke-infeksjons slimhinneforandring. Forandringer i den orale mikroflora kan i tillegg fremme oppvekst av spesielt kariogene organismer, blant annet *Streptococcus mutans*, som er ansett å være den viktigste mikroorganismen involvert i utviklingen av karies (9). Forebygging omfatter blant annet eliminasjon av traumeinduserende agenser, reduksjon i patologisk overvekst av mikroorganismer og normalisering av den orale mikroflora.

Spyttkjerteldysfunksjon

Dette er et problem hos kreftpasienter som blir behandlet med cytostatika og/eller stråling der spyttkjertlene er med i strålefeltet. Både salivas volum og sekresjonshastighet (kvantitet) og salivas sammensetning (kvalitet) kan bli påvirket. Over 250 medikamenter, blant dem cytostatika, kan gi spyttkjerteldysfunksjon. Medikamentelt induert spyttkjerteldysfunksjon er vanligvis reversibel, men det er uklart om enkelte cytostatika kan gi irreversible spyttkjertelforandringer som påvirker ikke bare salivas kvantitet, men også kvalitet (9).

Munntørrethet innbefatter to nærstående medisinske begreper: xerostomi og hyposalivasjon. Xerostomi er den subjektive følelsen av munntørrethet, hyposalivasjon er en objektiv reduksjon i salivasekresjon som følge av spyttkjerteldysfunksjon. Det kan påvises ved sialometri, der salivasekresjonen måles i hvile og i stimulert tilstand (14). I hviletilstand står submandibulariskjertlene, som er av blandet, men hovedsakelig serøs type, for to tredeler av salivavolumet. Sublingualiskjertlene, som hovedsakelig er av mukøs type, står for noen få prosent av salivaproduksjonen. Parotiskjertlene er av serøs type og står for mer enn to tredeler av salivavolumet i stimulert tilstand. De små spyttkjertlene finnes flere steder i oral mucosa

Tabell 1 Orale komplikasjoner (akutte) og langtidseffekter (kroniske) relatert til cytostatikabruk i kreftbehandling generelt og strålebehandling mot kreft i hode-hals-regionen

Komplikasjon/effekt	Cytostatika		Stråling	
	Akutt	Kronisk	Akutt	Kronisk
Mukositt	+	-	++	-
Infeksjon	+	-	+	+
Spyttkjerteldysfunksjon	+	?	++	++
Munntørrethet	+	?	++	++
Smaksforstyrrelser	++	-	++	+
Karies	-	+	-	++
Periodontal sykdom	-	+	-	+
Blødning	+	-	+	-
Osteo(radio)nekrose ¹	-	-	-	+
Smerte	+	-	++	?
Trismus	-	-	-	+
Dentale og skeletale vekstforstyrrelser (barn)	-	+	+	++
Ny primær kreftsykdom	-	-	-	+

¹ Pasienter med skjelettmetastaser som får bisfosfonater synes å være spesielt utsatt for utvikling av osteonekrose i kjevene

sa og produserer ca. 10 % av den totale salivamengden. Sekresjonen er kontinuerlig og mucinrik og har stor betydning for smøring og beskyttelse av munnslimhinnene (9).

Stråling i tumoricide doser der spyttkjertler inngår i strålefeltet, gir irreversible skader som påvirker både salivas kvantitet og kvalitet, avhengig av hvilke spyttkjertler som affiseres. Permanent xerostomi er den viktigste langtidseffekt hos strålebehandlede pasienter med hode-hals-kreft. Det gir redusert livskvalitet (15).

Munntørret ble i en pilotstudie rapportert hos 53 av 62 kreftpasienter (uten hodehals-kreft) som ble behandlet med cytostatika (Herlofson og medarbeidere. Oral morbidity in cancer patients. A pilot study. 7th Biennial Congress European Association of Oral Medicine, Berlin, 2004). Pasientene rangerte munntørret som sitt største problem uken før registreringen på en visuell analog skala (Edmonton symptom assessment system; ESAS) (16) – over smerter totalt, slapphet, kvalme, obstipasjon, matlyst, angst, uro og depresjon.

Spyttkjerteldysfunksjon kan gi munntørret, tørre og sprukne lepper, svie og brenning i slimhinnene, angulær cheilit, proteoseproblemer, smaksforstyrrelser, vanskeligheter med å tygge, svelge og snakke, karies (fig 1), progrediering av periodontal sykdom og infeksjoner, spesielt candidiasis (9). Spyttkjerteldysfunksjon kan forverre og forlenge prosessen ved mukositt og redusere munnhulens bufferkapasitet, noe som igjen øker risikoen for karies og progrediering av periodontal sykdom. Mangel på antimikrobielle proteiner som normalt skal finnes i saliva, fører også til ytterligere risiko for utvikling av karies (8).

Osteoradionekrose

Osteoradionekrose er en fryktet komplikasjon etter strålebehandling. På grunn av skade i cellulær aktivitet og kollagendanning blir beinvevet hypoksisk, hypocellulært og hypovaskularisert (6). Mandibelen er spesielt utsatt. Prevalensen varierer mellom 2,6 % og 44 %, avhengig av stråledose, type behandling (med eller uten brakyterapi) og pasientseleksjon. Osteoradionekrose defineres som radiologisk bekreftet beinnekrose i strålefeltet, tumorresidiv er ekskludert (17). Dårlig munnhygiene og patologiske tilstander i tenner, slimhinner og kjevevener synes å være de viktigste risikofaktorer i å trigge utviklingen av osteoradionekrose – ved siden av stråledosen selv.

Behandling (konserverende, hyperbaroksygenering) av osteoradionekrose er basert på flere faktorer, slik som utbredelse, alvorlighetsgrad og smerte. Da de fleste tilfeller av intraoral osteoradionekrose er assosiert med dental sykdom og ekstraksjon av tenner etter endt strålebehandling, er initial eliminering av potensielle patologiske foci i tenner og kjevebasis for forebygging (ramme 1). Til tross for slike forebyggende tiltak kan man forvente en

insidens av spontan eller idiopatisk osteoradionekrose på ca. 3 %.

Nyere studier indikerer en assosiasjon mellom mikroorganismer, spesielt stavbakterier, og osteoradionekrose (18, 19). Flere arter er funnet i dype beinprøver, ikke bare som overflatekontaminanter. Det forstås en revisjon av tidligere antatt patofysiologi ved osteoradionekrose som også omfatter muligheten av infeksjons etiologi.

Osteonekrose

Det er velkjent at bisfosfonater er meget effektive i å redusere symptomer og komplikasjoner ved metastatisk beinsykdom hos pasienter med brystkreft, prostatakreft og multiple myelomer (20). Imidlertid er det i den senere tid rapportert osteonekrose i kjevene (avaskulær beinnekrose) som mulig komplikasjon/bivirkning i forbindelse med slik bisfosfonatterapi (21, 22). De fleste rapporterte tilfeller er assosiert med de høypotente bisfosfonatene pamidronsyre og zoledronsyre og ekstraksjon av tenner under slik behandling (fig 2). Av 36 tilfeller av osteonekrose var 28 (78 %) initiert av tannekstraksjoner (21). Av de resterende «spontane» beinekstraksjoner synes tynn munnslimhinne å ha betydning, da de fleste tilfellene oppstod på lingualsiden posterior i mandibelen, et sted med tynn mucosa. Vi har hittil registrert fem tilfeller av bisfosfonat-assosiert osteonekrose, alle i underkjeven, fire etter tannekstraksjoner og ett etter oral-kirurgisk inngrep.

Kjevene er den eneste del av skjelettet som er eksponert for det eksterne miljø via tannkjøttlommer rundt tennene. Dette er foreslått som årsak til at kjevene synes å være mest utsatt for bisfosfonatrelatert osteonekrose (21). Patologiske tilstander i tenner, tannkjøtt og kjevevener øker kravet til hastighet på beinvevsomsætningen, som ved bisfosfonatterapi er kompromittert. Det synes som osteonekrose utvikles ved at kjevebeinet eksponeres for munnhulens mikroflora uten å kunne tilheles – beinet blir infisert, pasienten får smerter og større eller mindre beinområder blottlegges. Da det så langt ikke finnes noen effektiv behandling, er pasientene avhengig av periodevis regional debridering og infeksjonskontroll med antibiotika (21).

Det er utarbeidet nye preparatomtaler vedrørende sammenheng mellom høypotente bisfosfonater og utvikling av osteonekrose i kjevene (23). Anbefalinger om forebygging, diagnose og behandling er utarbeidet av et ekspertpanel i USA (24). Inntil videre anbefaler panelet forebyggende tannbehandling før initiering av bisfosfonatterapi med henblikk på de samme punkter som er nevnt i ramme 1. Det er uklart om det bare er intravenøst administrerte bisfosfonater som kan gi denne komplikasjonen.

Helsepersonell, spesielt onkologer, må være oppmerksomme på faren for osteonekrose, da et økende antall pasienter har behov for bisfosfonatterapi.



Figur 1 Stråleindusert alvorlig karies i samtlige gjenværende tenner i et neglisjert tannsett trekkvart år etter endt stråling til 70 Gy



Figur 2 Osteonekrose i mandibelen etter ekstraksjon av tann 46 hos brystkreftpasient med skjelettmetastaser under behandling med bisfosfonatpreparat

Konklusjon

Orale komplikasjoner ved cytostatika- og strålebehandling er mange, og flere synes å komme til etter som nye og intensive behandlingsregimer utvikles. Dette fordrer et multidisiplinært samarbeid der odontologisk helsepersonell bør være en naturlig del av det onkologiske team. Det er nødvendig med økt kunnskap, informasjon og utdanning om orale problemstillinger ved kreft og kreftbehandling for oppnå en optimal kreftomsorg.

Manuskriptet ble godkjent 29.3 2006.

Litteratur

- Ohrn K. Oral health and experience of oral care among patients during radio- or chemotherapy. Doktoravhandling Uppsala: University of Uppsala, 2001.
- Elting LS, Cooksley C, Chambers M et al. The burdens of cancer therapy. *Am Cancer Soc* 2003; 98: 1531–9.
- Toth BB, Chambers MS, Fleming TJ et al. Minimizing oral complications of cancer treatment. *Oncology* 1995; 9: 851–66.
- National Cancer Institute. Oral complications of chemotherapy and head/neck radiation. www.cancer.gov (9.8.2005).
- Saadeh CE. Chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: review of preventive strategies and treatment. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 540–54.
- Støre G. Mandibular osteoradionecrosis. Doktoravhandling. Oslo: Universitetet i Oslo, 2000.
- Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998; 34: 39–43.

>>>

8. Jankovic LJ, Jelic S, Filipovi-Lješkovic et al. Salivary immunoglobulins in cancer patients with chemotherapy-related oral mucosa damage. *Oral Oncol Eur J Cancer* 1995; 3; 160–5.
9. Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J et al. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer* 2003; 11: 207–25.
10. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 100 (suppl 9): 2026–46.
11. Daniel BT, Damato KL, Johnson J. Educational issues in oral care. *Semin Oncol Nurs* 2004; 20: 48–52.
12. Herlofson BB, Norman-Pedersen K, Redfors M et al. Oral mucosal side effects of cytotoxic chemotherapy of testicular cancer. *Eur J Oral Sci* 1997; 105: 523–6.
13. Nagy K, Szöke I, Sonkodi I et al. Inhibition of microflora associated with oral malignancy. *Oral Oncology* 2000; 36: 32–6.
14. Sreebny LM. Saliva in health and disease: an appraisal and update. *Int Dent J* 2000; 50: 140–61.
15. Hammerlid E, Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M et al. A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients. Part 1: At diagnosis. *Laryngoscope* 2001; 111: 669–80.
16. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ et al. The Edmonton symptom assessment system (ESAS): A simple method of assessment of palliative care patient. *J Palliat Care* 1991; 7: 6–9.
17. Store G, Boysen M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects. *Clin Otolaryngol* 2000; 25: 378–84.
18. Store G, Eribe ER, Olsen I. DNA-DNA hybridization demonstrates multiple bacteria in osteoradionecrosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 32: 193–6.
19. Store G, Olsen I. Scanning and transmission electron microscopy demonstrates bacteria in osteoradionecrosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34: 777–81.
20. Perry CM, Figgitt DP. Zoledronic acid: a review in its use in patients with advanced cancer. *Drugs* 2004; 64: 1197–211.
21. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115–8.
22. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527–34.
23. Changes to the precautions and post-marketing experience sections of Aredia (pamidronate disodium) injection and Zometa (zoledronic acid) injection prescribing information related to osteonecrosis of the jaw. September 24, 2004 (pakningsvedlegg) <http://www.novartis.com> (16.6.2005).
24. 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. *J Oncology Practice* 2006; 2: 7–14.