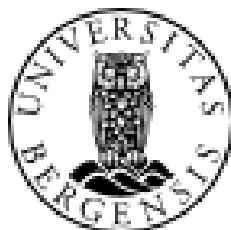
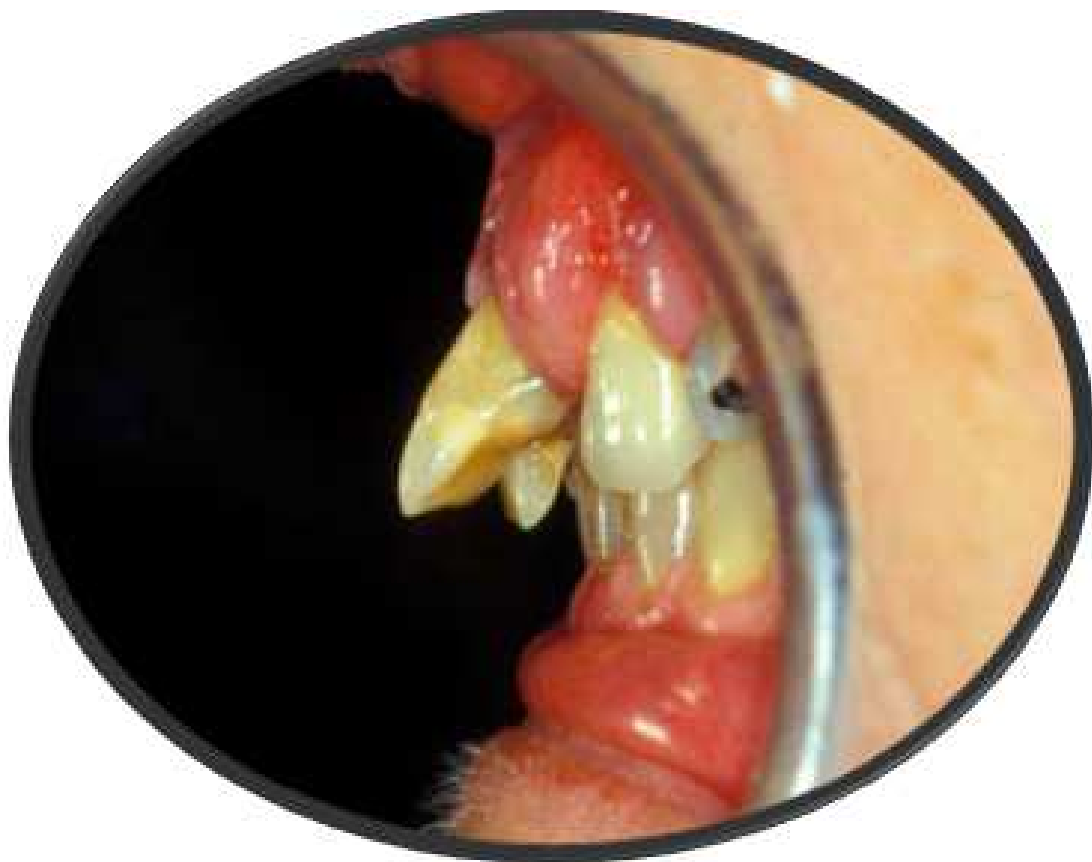


Prosjektoppgave for det integrerte masterstudiet i odontologi

Lise Marthe Krogenes og Sylvia Margrete Lid

Veileder: Professor Henning Lygre, Klinisk institutt 2, UiB

**GINGIVAL OVERVEKST VED BRUK AV
KALSIUMANTAGONISTER**



Det medisinsk-odontologiske fakultet, UIB, 26. januar 2015

INNHOLDSFORTEGNELSE

ABSTRACT

SAMMENDRAG

INNLEDNING

HOVEDDEL

1. Kalsiumantagonister

1.1 Typer av kalsiumantagonister

1.2 Bruk

1.3 Virkningsmekanisme

1.4 Farmakodynamikk

1.5. Farmakokinetikk

1.6. Kliniske effekter og bivirkninger

2. Kalsiumkanaler

3. Utvikling av gingival overvekst

3.1 Kliniske manifestasjoner

3.2 Differensialdiagnoser hos de med gingival overvekst

3.3 Vekstfaktorer med betydning for LIGO

4. Epidemiologi

4.1 Etiologi

4.2 Insidens og prevalens

4.3 Mortalitet/Morbiditet

5. Histopatologi

6. Patogenese

6.1 Rollen til ulike celler

6.2 Faktorer som virker inn på graden av overvekst

7. Behandling

7.1 Nonoperativ behandling

7.2 Operativ behandling

8. MATERIALE OG METODER

9. LITTERATURGJENNOMGANG OG KASUS

10. KONKLUSJON

11. REFERANSER

ABSTRACT

Drug-induced gingival overgrowth (DIGO) is a condition that may occur in susceptible patients taking systemic drugs for hypertension (calciumantagonists), immune suppressants (mainly cyclosporin) and anticonvulsants. DIGO may be defined as an abnormal growth of gingiva due to a drug reaction. There appears to be variability in the severity and extent of gingival changes among the patients who develop the unwanted side effect DIGO. This student project throws light on DIGO as a side effect of calciumantagonist-treatment, its development, etiology and pathogenesis of the respective drugs and approaches to treatment based on current knowledge.

SAMMENDRAG

Legemiddelindusert gingival overvekst (LIGO) er en tilstand som kan oppstå hos mottagelige pasienter som tar systemiske legemidler mot hypertensjon (dvs. kalsiumantagonister), immunsuppressiva (hovedsakelig cyklosporin) og antiepileptika. LIGO kan defineres som unormal vekst av gingiva som følge av en reaksjon på legemiddelbruk. Det er variasjoner i alvorlighet og utstrekning av LIGO blant pasienter som opplever denne uønskede bivirkningen. Med denne prosjektoppgaven ønsker vi å belyse LIGO som en bivirkning av behandling med kalsiumantagonister, tilstandens etiologi, utvikling og patogenese og behandlingstilnærming basert på dagens kunnskap.

INNLEDNING:

Kalsiumantagonister blir mye brukt ved behandling av kardiovaskulære sykdommer. Vi ønsker å fokusere på hvordan behandling med kalsiumantagonister vil kunne påvirke pasientens orale helse. LIGO er en uønsket bivirkning av kalsiumantagonistterapi og patogenesen er fortsatt ikke fullstendig kartlagt. Blant kalsiumantagonistene er det dihydropyridiner som hyppigst assosieres med gingival overvekst [1]. Om LIGO er et resultat av hyperplasi av gingivalt epitel eller av submucosalt bindevev og/eller begge deler er et delvis ubesvart spørsmål. Gingival overvekst er ikke bare et estetisk problem, men det forverrer hygien og kan interferere med fonetikk og tyggefunksjon [2, 3].

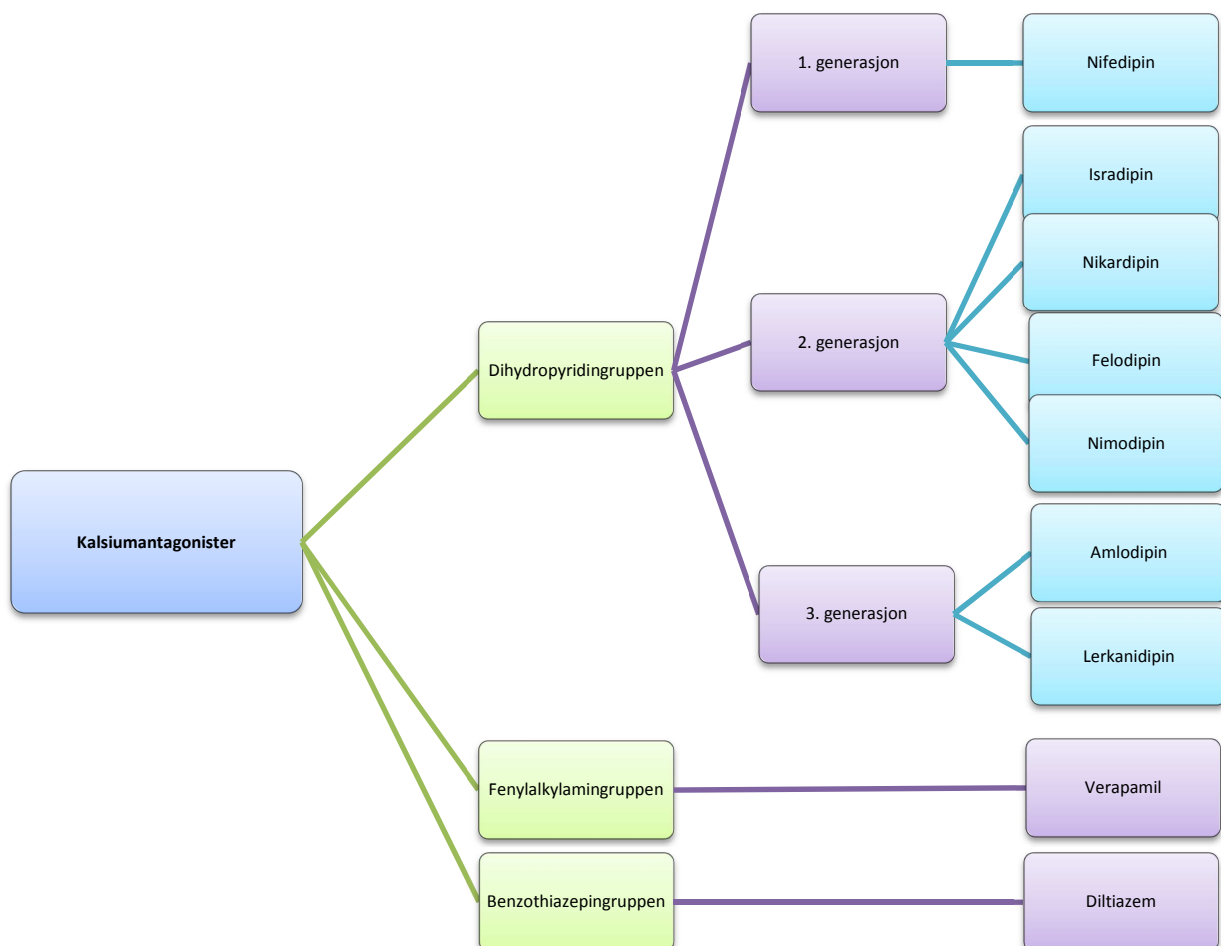
Gingival overvekst er en relativt vanlig form for periodontal vevsreaksjon på ulike irriterende faktorer og kan derfor ha ulike etiologiske årsaker [1, 4]. Etiologien til gingival overvekst er multifaktoriell, men hovedsaklig forekommer overvekst på grunn av inflammasjon og fibrose [1]. Det histologiske bildet viser en økt forekomst av fibroblaster og en økning i kollagensyntesen i gingiva. Man skiller mellom idiopatisk fibrøs gingival overvekst og legemiddelindusert fibrøs overvekst [1, 5]. Den mest vanlige formen er den legemiddelinduserte gingivale overveksten (LIGO), men arvelig gingival fibromatose og hematologiske kasus kan også opptre. Det utgjør ofte en utfordring for periodontister å skille mellom disse. LIGO opptrer i forbindelse med inntak av legemidler. Blant disse legemiddelgruppene finner vi blant annet fenytoinpreparater, som brukes til behandling av epilepsi, cyklosporin, som er en immunsuppressor ved transplantasjoner, og kalsiumantagonister.

HOVEDDEL:

1. Kalsiumantagonister

1.1 Typer av kalsiumantagonister

Kalsiumantagonister hemmer innstrømming av kalsiumioner gjennom langsomme kalsiumkanaler. Dette skjer først og fremst i glatte muskelceller i karvegg og myokardceller og resulterer i vasodilatasjon og nedsatt muskelkontraksjon, hjerterefrekvens og AV-overledningshastighet [6]. De ulike kalsiumantagonistene kan ha ulike effekter på hjertet. Senkningen av blodtrykket forklares i hovedsak gjennom en reduksjon av perifer motstand. Nedsatt hjertekontraksjon kan også bidra til blodtrykkssenkning for noen kalsiumantagonister [6].



Figur 1. Inndeling av kalsiumantagonister (Modifisert etter referanse [7, 8]).

Ut fra spesifikke bindingssteder på kalsiumkanalen deler man kalsiumantagonistene som brukes til blodtrykkssenkning og antiarrhythmika inn i tre typer. De har alle karakteristiske kjemiske strukturer. Alle kalsiumantagonistene senker blodtrykket, men de gjør det på ulike måter:

- Dihydropyridinderivater gir dilatasjon av arterioler og får karveggen i blodårene til å slappe av
- Fenylalkylaminderivater nedsetter hjerterefrekvensen og svekker slagkraften til hjertet
- Benzothiazepinderivater er en kombinasjon av fenylalkylaminderivater og dihydropyridinderivater

Første generasjon dihydropyridiner er prototype virkestoff. De har ugunstige farmakokinetiske profiler med mindre de brukes som langsomt frigivende formuleringer (f.eks. depottablett).

Andre generasjon dihydropyridiner utøver økt vevsselektivitet i forhold til parenteral prototype, men de krever langsomt frigivende formuleringer (f.eks. depottablett) for å unngå store svingninger i plasmakonsentrasjoner og rask virkningsinnsetning.

Tredje generasjons dihydropyridiner er vevsselektive og den kjemiske sammensetningen gjør at de har en gunstig farmakokinetisk profil (dvs. kan formuleres som vanlige tableter) [8].

Dihydropyridin-gruppen er den gruppen kalsiumantagonister som er mest brukt i dag. Denne gruppen av kalsiumantagonister er også den som oftest har blitt assosiert med gingival overvekst [1, 9]. De virker hovedsakelig blodtrykkssenkende gjennom en direkte nedsetting av tonus i den glatte muskulaturen i arteriolenes karvegg og har bare en uvesentlig virkning på selve impulsledningen i hjertet. Viktige representanter i denne gruppen av kalsiumantagonister er nifedipin, isradipin, nikardipin, felodipin og amlodipin. Amlodipin har relativt sjeldent blitt påvist som etiologisk årsak til LIGO [1, 10].

<u>Legemiddel</u>	<u>Form på legemiddel</u>	<u>Firma</u>
Adalat® (nifedipin)	Filmbrasjerte tabletter	Bayer Schering Pharma AG
AdalatOros® (nifedipin)	Depottabletter	Bayer Scering Pharma AG
Amlodipin® (amlodipin)	Tabletter	Actavis Norway AS
Amlodipin® (amlodipin)	Tabletter	Orifarm Generics AS
Amlodipin® (amlodipin)	Tabletter	BMM Pharma AS
Amlodipin® (amlodipin)	Tabletter	Sandoz AS
Cardizem Retard® (diltiazem)	Depottabletter	Pfizer AS
Cardizem Uno® (diltiazem)	Depottabletter	Pfizer AS
Felodipin® (felodipin)	Depottabletter	Sandoz AS
Felodipin® (felodipin)	Depottabletter	Ratiopharm AS
Isoptin Retard® (verapamil)	Depottabletter	ABBOTT Norge AS
Lerkanidipin® (lerkanidipin)	Filmbrasjertetabletter	Actavis Norway AS
Lomir® (isradipin)	Tabletter	Novartis Norge
Lomir sro® (isradipin)	Depotkapsel	Novartis Norge
Norvasc® (amlodipin)	Tabletter	Pfizer AS
Norvasc® (amlodipin)	Tabletter	2care4
Plendil® (felodipin)	Depottabletter	AstraZeneca
Verakard® (verapamil)	Filmbrasjerte tabletter	Nycomed Pharma AS
Zanidip® (lerkanidipin)	Filmbrasjerte tabletter	Meda AS

Tabell 1. Oversikt over alle kalsiumantagonister som brukes i Norge i dag (Modifisert etter referanse [11]).

1.2. Bruk

Kalsiumantagonister, også kjent under navnet kalsiumkanalblokkere, er en type virkestoff (legemiddel) som hovedsakelig brukes til behandling av høyt blodtrykk, koronar hjertesykdom og hjerterytmeforstyrrelser, men enkelte av dem kan også brukes som profylakse ved migrene (Flunarizin®), samt ved behandling av demens (Nimodipin®) [12].

1.3. Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen til kalsiumantagonistene har gitt opphav til deres navn; de reduserer innstrømmingen av kalsiumioner til det intracellulære rom i muskelceller. På denne måten

reduseres kontraktiliteten til den glatte karmuskulaturen og blodårene utvider seg (vasodilatasjon). Et forstørret karlumen gir blodstrømmen mindre motstand og vi får et blodtrykksfall. Når koronararteriene utvider seg, får hjertet tilgang på mer oksygenrikt blod for å kunne forsyne sin muskulatur.

Redusert kalsiuminnstrømming i hjertemuskulaturen fører til reduksjon av slagkraft (negativ inotrop virkning) og nedsatt slagfrekvens (negativ kronotrop virkning) [13]. Hjertet blir avlastet ved at hjertemuskulaturens oksygenbehov avtar og blodtrykket vil synke.

1.4 Farmakodynamikk

Farmakodynamikk er læren om hvordan et virkestoff virker på sine målorgan i kroppen og gir ønskede eller uønskede effekter. Interaksjonen mellom legemiddelvirkestoff og reseptorer i kroppen kan være spesifikk eller selektiv [14].

Kalsiumantagonist	Vaskulær selektivitet	Arteriell dilatasjon	Hjertets kontraksjonskraft(a)	Hjertefrekvens (a)	AV-overledning (a)
• Amlodipin	++	+++	0	0	0
• Felodipin	+++	+++	+	+	+
• Isradipin	++(+)	+++	0	(+)	0
• Lerkandipin	++(+)	+++	0	(+)	0
• Nifedipin	++	+++	0	+	0
• Nimodipin	++	+++	0	(+)	0
Benzotiazepiner					
• Diltiazem	+	+(+)	-	--	-
Fenylalkylaminer					
• Verapamil	0	++	--	-	--
a) Effektene på hjertet er resultater av direkte depressive effekter og indirekte stimulering pga. reflektorisk sympatikusaktivering. Effektene vil derfor endres ved samtidig bruk av betareseptorantagonister					

Tabell 3. Kalsiumantagonisters farmakodynamiske egenskaper (Modifisert etter tabell 3, L.8 Norsk legemiddelhandbok, utgave 2013 [15]).

1.5. Farmakokinetikk

Med farmokinetikk menes opptak og fordeling av et virkestoff i kroppen. Som regel blir kalsiumantagonister administrert peroralt i form av tabletter og tæs opp enteralt i tynntarmen. Parenteral tilførsel i form av intravenøs administrasjon forekommer også. Virkestoffene blir resorbert i tarmen og går over i blodet i varierende grad og de forskjellige stoffene har også ulike halveringstider.

Biotilgjengelighet ved peroral tilførsel (utdrag fra L8.5 Norsk legemiddelhåndbok utgave 2014 [6])

Dihydropyridiner

Amlodipin: Biotilgjengeligheten er 70–80 % ved peroral tilførsel. Relativt liten førstepassasjemetabolisme i leveren ved oksidering og deaminering. Inaktive metabolitter. elimineres hovedsakelig ved metabolisme. 5–10 % utskilles umetabolisert via nyrene. Halveringstiden er 35–50 timer. Lengst hos eldre.

Felodipin: Biotilgjengeligheten er 10–20 % ved peroral tilførsel. Denne øker ved samtidig inntak av mat eller grapefruktjuice. Uttalt førstepassasjemetabolisme i leveren ved CYP3A4. Inaktive metabolitter. Elimineres utelukkende ved metabolisme. Halveringstiden er 10–25 timer.

Isradipin: Biotilgjengeligheten er 15–25 % ved peroral tilførsel. For depotkapslene kan denne øke med 20 % ved samtidig inntak av mat. Uttalt førstepassasjemetabolisme i leveren. Inaktive metabolitter. Elimineres utelukkende ved metabolisme. Halveringstiden er 5–11 timer.

Lerkanidipin: Biotilgjengeligheten er lav, men øker ved samtidig inntak av mat eller grapefruktjuice. Uttalt førstepassasjemetabolisme i leveren ved hovedsakelig CYP3A4. Inaktive metabolitter. Elimineres utelukkende ved metabolisme. Halveringstiden er 8–10 timer. Klinisk effekt varer i ca. 24 timer bl.a. pga. høy membranbinding.

Nifedipin: Biotilgjengeligheten er 30–60 % ved peroral tilførsel, og den økes av grapefruktjuice. Uttalt førstepassasjemetabolisme i tarmveggen og i leveren

ved CYP3A4. Inaktive metabolitter. Utelukkende metabolsk eliminering. Halveringstiden er 2–3 timer, tilsynelatende halveringstid for depottabletter er 6–11 timer. Tablettene har virketid ca. 12 timer.

Nimodipin: Biotilgjengeligheten er 5–15 % ved peroral tilførsel. Denne reduseres ved samtidig inntak av mat, men økes ved inntak av grapefruktjuice. Uttalt førstepassasjemetabolisme i leveren ved CYP3A4. Utelukkende metabolsk eliminering. Halveringstiden er 5–8 timer. Initial halveringstid ved parenteral tilførsel er 1–2 timer. Tablettene ca. 1 døgn.

Benzotiazepiner

Diltiazem: Biotilgjengeligheten er ca. 40 % ved peroral tilførsel, lett økning ved samtidig inntak av grapefruktjuice. Førstepassasjemetabolisme i leveren ved deacetylering. Delvis aktive metabolitter som hovedsakelig utskilles via gallen i feces. Halveringstiden er 3–6 timer, tilsynelatende halveringstid for depottabletter er 4–10 timer.

Fenylalkylaminer

Verapamil: Biotilgjengeligheten er 20–35 % ved peroral tilførsel. Grapefruktjuice øker biotilgjengeligheten noe. Uttalt førstepassasjemetabolisme i leveren ved CYP3A4. Eliminering ved metabolisme. Halveringstiden etter enkeltdose er 3–7 timer, ved gjentatt dosering øker den til 4–12 timer.

Ved behandling av blodtrykk er det gunstig med lang halveringstid, slik at det er tilstrekkelig med et inntak per dag. Amlodipin er en kalsiumantagonist med lang halveringstid, delvis også nitrendipin og felodipin. Nedbrytningen av kalsiumantagonister skjer fortrinnsvis i leveren via cytochrom P450 3A4 [6].

1.6. Kliniske effekter og bivirkninger

Kalsiumantagonister hemmer innstrømming av kalsiumioner til muskelceller i det kardiovaskulære systemet. Som en følge av dette reduseres blodtrykket og kontraktiliteten til hjertemuskulatur [6, 16].

Bruk av kalsiumantagonister alene som eneste legemiddel (monoterapi) mot høyt blodtrykk er omstridt. Det har likevel sin faste bestanddel i kombinasjonsterapi, for eksempel når behandlingen med andre substanser som ACE-hemmere, betablokkere og diuretika ikke fører til god nok blodtrykkssenkning [6].

KALSIUMANTAGONISTER	
EFFEKTER	BIVIRKNINGER
<ul style="list-style-type: none">• Inhiberer influks av kalsiumioner over cellemembran i hjerte- og glatte muskelceller• Blokkerer mobilisering av kalsium intracellulært• Utvider koronararterier og reduserer myocard-kontraktiliteten og dermed oksygenbehovet	<ul style="list-style-type: none">• Ansiktsrødme• Ødemer• Svimmelhet• Hodepine• Tachykardi• Gingival overvekst• Inflammasjon• Hyposalivasjon• Annet

Tabell 2. Effekter og bivirkninger ved bruk av kalsiumantagonister

Bivirkninger som kan forekomme ved bruk av kalsiumantagonister kan være xerostomi, ansiktsrødme, ødemer, svimmelhet, tachykardi, hodepine og gingival overvekst og inflammasjon. LIGO er en bivirkning som hovedsaklig er relatert til tre ulike typer legemiddel; anti-epileptika, immunsuppressiva og kalsiumantagonister. Mottagelighet hos pasienten er en forutsetning for at denne bivirkningen skal kunne oppstå. Denne legemiddel-induserte følsomheten er delvis genetisk betinget [17]. Dette vil forklare hvorfor bare en del av pasientene utvikler overvekst av gingiva. Ved bivirkning av epilepsimedisiner blir gingiva forstørret uniformt uten lobulering av interdental papilla. Alvorligheten er, i motsetning til

ved bruk av kalsiumantagonister, større i de posteriore områdene enn i de anteriore. Ved bruk av immunsuppressiva (for eksempel cyclosporin) kan gingiva generelt ha et mer hyperemisk utseende og blø kraftig ved lommedybdemåling. Gingival overvekst induisert av immunsuppressiva gir noen ganger papillære lesjoner på overflaten av store lobuleringer [18]. Dersom pasienten samtidig bruker cyclosporin eller fenytoin i tillegg til kalsiumantagonister, er risikoen for LIGO antatt å øke [19]. Ved samtidig bruk av cyclosporin og nifedipin øker i tillegg også alvorligheten av gingival overvekst [20].

Kalsium som signalsubstans

Kalsium virker intracellulært som et signalmolekyl (second messenger). Dette kan utløse fysiologiske endringer. Celler vil frigjøre «second messenger» molekyler som svar på eksponering fra signal utenfor cellen - såkalte «first messengers» (for eksempel peptidhormoner og neurotransmittere som binder til reseptor i cellemembranen). Kalsium finnes både ekstra- og intracellulært:

- Ca^{2+} -ATPase i plasmamembranen, mitokondrier og endoplasmatisk retikulum.
- Ca^{2+} - Na^+ antiport pumpe i nerveceller og muskelceller

Intracellulær Ca^{2+} konsentrasjon er 10^{-7} M

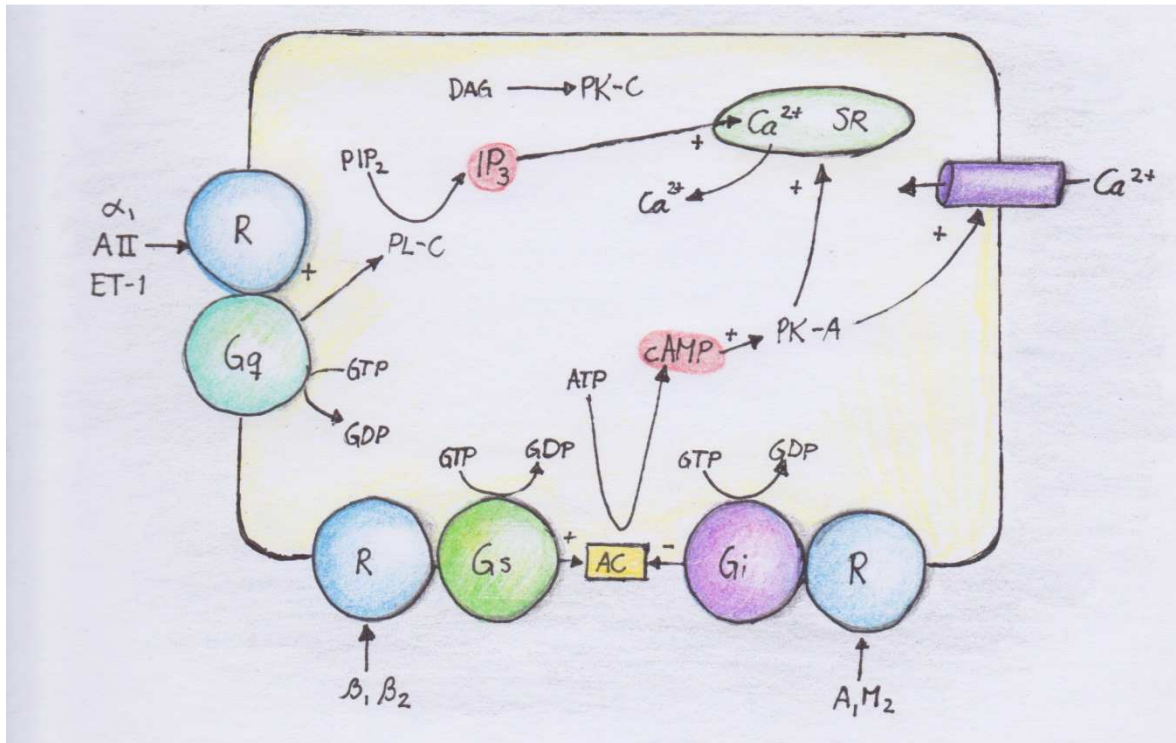
Signal for økt Ca^{2+} er ved frisetting av kalsium fra sarkoplasmatiske retikulum gjennom G-protein P, fosfolipase C og aktivering av ionekanaler [21].

Ca^{2+} aktiverer CaMkinaser og andre enzymer som for eksempel fosfolipase C og protein kinase C. Produkter av fosfolipaser er ofte signalmolekyler som gir instruksjoner til cellen for å starte eller avslutte reaksjoner. Fosfolipasene bidrar til aktivering av protein kinase C, som er en viktig familie av regulatoriske enzymer som kobler en fosfatgruppe til en rekke proteiner. Protein kinase C er involvert i regulering av normal cellevekst [22].

Det er ulike mekanismer for signaltransduksjon i cellene i det kardiovaskulære system. Blant de viktigste er G-protein pathway, IP_3 pathway og NO-syklisk GMP pathway. G-proteiner er koblet til adenyl cyclase som defosforylerer ATP til syklisk AMP (cAMP). Gs aktivering via betaadrenoreseptorer øker intracellulær cAMP, som aktiverer protein kinase C. Dette fører til økt Ca^{2+} og økt ionotropi på grunn av direkte effekt på kalsiumkanaler. Resultatet blir økt frigjøring av Ca^{2+} fra sarkoplasmatiske retikulum [23].

IP₃ pathway er koblet til aktivering av α₁ adeno reseptorer, angiotensin II reseptorer og endothelin -1 reseptor. Økt IP₃ stimulerer kalsiumfrigjøring fra sarkoplasmatiske retikulum i hjertet, noe som gir økt ionotropi (kraften i hjertets muskelkontraksjon). I blodkar fører IP₃ til vasokonstriksjon [23].

Ekstracellulært finner vi kalsium i spenningsstyrte kalsiumkanaler (VDCC) og Na⁺Ca²⁺-pumpe.



Figur 2. Signaltransduksjon (Modifisert etter referanse [23]). (R, receptor; G_s and G_i, stimulatory and inhibitory G-proteins; AC, adenylyl cyclase; PIP₂, fosfatidylinositol 4,5-bisfosfat; IP₃, inositol 1,4,5-trisfosfat; DAG, diacylglycerol; PK, protein kinase; SR, sarkoplasmatiske retikulum; α og β, adeno reseptor agonist; M₂, muskariniske reseptor agonist; A₁, adenosin reseptor agonist; AII, angiotensin reseptor agonist; ET-1, endothelin).

Postsynaptisk kalsium

Postsynaptisk forekommer kalsium i NMDA-reseptor (N-metyl-D-aspartat), LTP (Long Term Potentiation), og NOS (Nitrogenmonoksid syntase).

2.Kalsiumkanaler

Kalsiumkanaler er mer eller mindre selektivt permeable for kalsium og kan deles inn i to undergrupper; spenningsavhengige kalsiumkanaler og ligand-regulerte kalsiumkanaler.

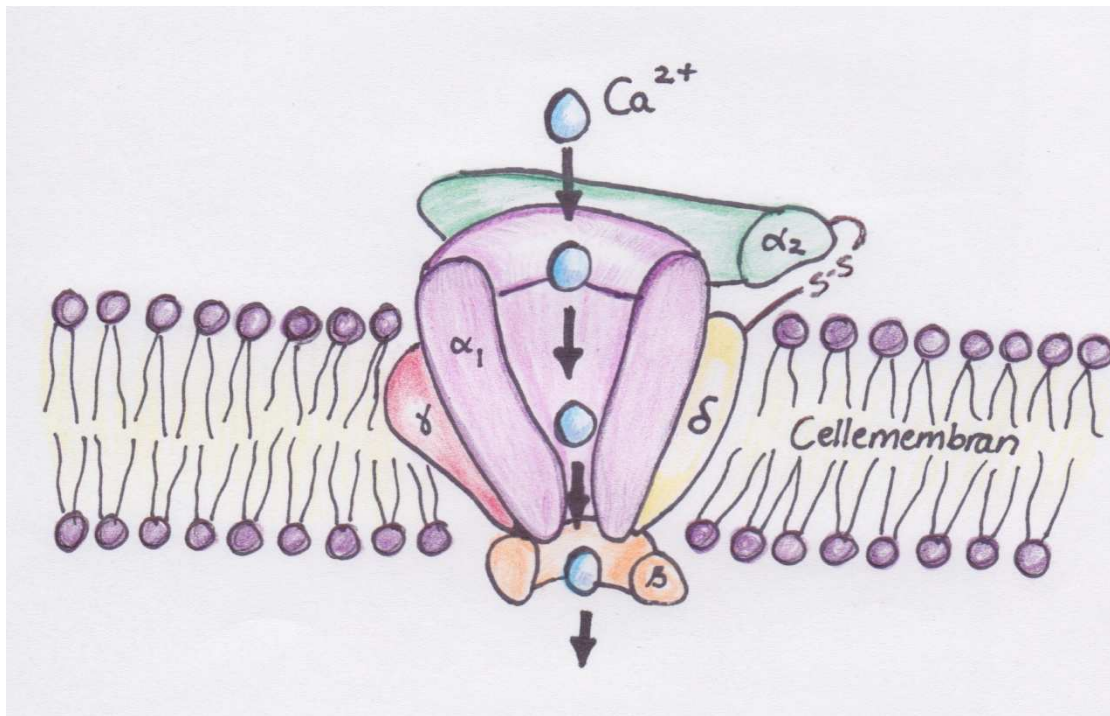
Spenningsavhengige kalsiumkanaler (VDCC –Voltage Dependent Calcium Channels):

- L – (long lasting, large), blokkeres av kalsiumantagonister
- T – (transient, tiny)
- N – i nevroner, intermediære egenskaper, nødvendig for neurotransmitter frisetting (pre-synaptisk).

Av terapeutisk interesse er først og fremst de spenningsavhengige kanalene av L-type og T-type.

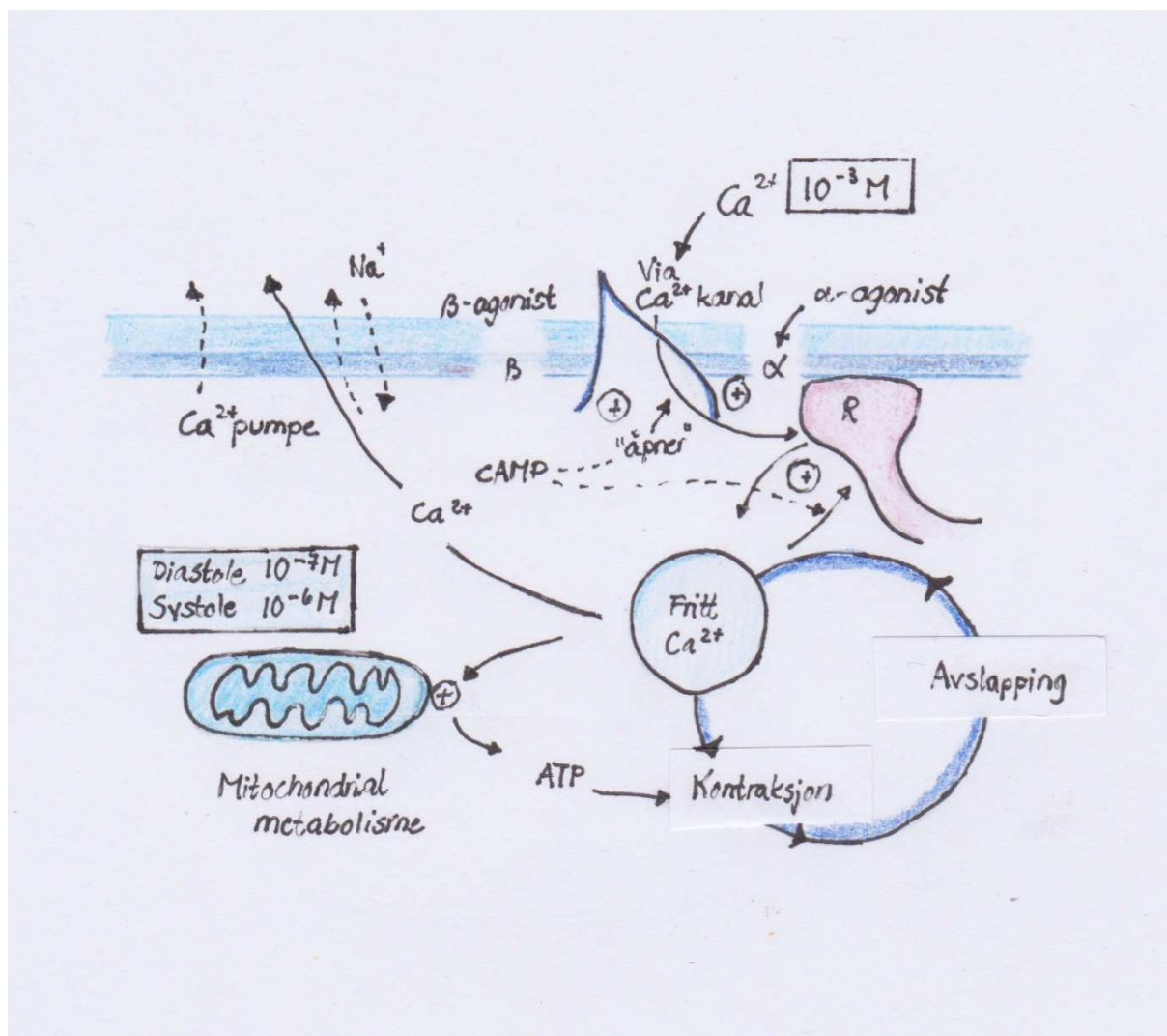
- L-type (long-lasting, langvarig gjennomstrømming)
- T-type (transient, lav gjennomstrømming)

Åpningsstimulus for de spenningsavhengige kalsiumkanalene er depolarisering av cellemembranen. Endringer i den intracellulære kalsiumkonsentrasjonen er avgjørende for flere fysiologiske prosesser. Dette sørger for den elektromekaniske koplingen i muskelkontraksjonen, fører til syntese og sekresjon av neurotransmittere og hormoner, regulerer genekspresjon og styrer enzymaktivitet. Hormoner, proteinkinaser, proteinfosfataser, toksiner og farmakologiske virkestoff virker modifierende på aktiviteten til kalsiumkanalene.



Figur 3. Binding av kalsiumion til subdomene α_1 (Modifisert etter referanse [24]).

Ved hvilemembranpotensial er normalt spenningsstyrte kalsiumkanaler stengt. Mengden av kalsiumioner er langt større på utsiden av cellen enn på innsiden [25]. Aktivering av kanalen skjer ved en depolarisering av membranpotensialet som følge av at kalsium binder til subdomenet α_1 . α_1 fungerer som et selektivt domene for Ca^{2+} . Ved tilstedeværelse av kalsiumantagonist vil kanalen forbli stengt og kalsium slipper ikke inn i cellen.



Figur 4. Kalsiumionets bevegelser (Modifisert etter referanse [16]).

3. Utvikling av gingival overvekst

Generell gingival overvekst oppstår i de fleste tilfeller som følge av inflammasjon eller fibrose eller som en kombinasjon av disse [1]. I tillegg til dette blir generell inflammatorisk forstørrelse av gingiva påvirket av lokale og systemiske tilstander [1]. Gingivalt vev kan bli fibrotisk enten som en følge av bivirkning av legemidler eller av idiopatiske årsaker. LIGO kan minimaliseres, men ikke helt unngås ved eliminasjon av lokale irritasjonsfaktorer, god munnhygiene og regelmessig periodontal vedlikeholdsbehandling [26]. Dersom overveksten påvirker tyggefunksjon, tale, estetikk eller hindrer godt renhold, kan man redusere vev ved hjelp av kirurgiske metoder som for eksempel gingivektomi eller lappoperasjon. Det er stor

fare for at overveksten kan komme tilbake dersom legemiddelet ikke seponeres, særlig hos pasienter der hygienien ikke er optimal [26].

3.1 Kliniske manifestasjoner

LIGO begynner i den interdental papilla og vil i den første fasen oppleves som en smerteløs forstørrelse av den interdental papilla. Deretter sprer overveksten seg til marginale gingiva både på den bukkale og linguale side. Den marginale og den papillære forstørrelsen vil med tiden vokse sammen. Lesjonen kan da bli så stor at den dekker en betydelig del av den kliniske kronen. Etter hvert som vevet øker i størrelse utvikles et karakteristisk fortykket og lobulært utseende som kan dekke tannflater delvis eller helt, inklusive okklusalflaten, men også ned mot sulcus. Epiteloverflaten er vanligvis glatt og fibrøs, men kan bli knuteaktig ved cyklosporin-indusert overvekst. Dersom det er en underliggende periodontal sykdom vil vevet være inflammet, dvs. rødt eller blålig i fargen og med høy grad av vaskularisering og med sterk blødningstendens. Den gingivale overveksten vil være mer alvorlig i områder med plakkakkumulering, for eksempel rundt protetiske restaureringer og fyllingskanter [9].

Gingival overvekst oppstår vanligvis 1-3 mnd etter oppstart av legemidler [18, 27, 28]. Lesjonene opptrer i hele munnhulen, men er som oftest mest alvorlig i overkjevens og underkjevens anteriore områder. Gingival overvekst skjer oftest i de områdene der tenner er til stede [18]. Det kan imidlertid også oppstå gingival overvekst i tannløse områder, men dette er sjeldent [18].

Økningen av gingiva skjer gradvis og gir som sagt ikke smerter. Overveksten har en fast konsistens og forekommer interdentalt og i marginal gingiva både i maxilla og i mandibula. En populasjonsbasert studie har registrert at pasienter som går på kalsiumantagonister har signifikant dypere lommedybder enn pasienter som ikke bruker kalsiumantagonister [29].

Når vevet er inflammasjonsfritt, vil lesjonen ha fast form med lobulert overflate og med lyserosa farge. Det vil heller ikke være noen tendens til blødning. Den forstørrede lesjonen gjør at det blir vanskelig å opprettholde optimalt hygienisk forhold, noe som kan føre til sekundær inflammasjon. Ved sekundær inflammasjon vil lesjonen bli større og få en blålig farge. I tillegg oppstår en fortetning av den lobulerte overflaten med økt blødningstendens [18].

Klinisk kan LIGO inndeles i tre ulike grader av gingivale manifestasjoner. Grad 1 er karakterisert ved uskarp gingivalrand. Ved grad 2 dekker den gingivale overveksten mindre enn 1/3 av tannkronens lengde, mens gingival overvekst ved grad 3 vil dekke mer enn 1/3 av tannkronens lengde [11].

3.2 Differensialdiagnoser

Før behandlingsstart er det nødvendig med en differensialdiagnostisk avgrensning av LIGO fra andre sykdommer. Gingival fibromatose er eksempel på en slik sykdom. Denne sykdommen er godartet og kan forekomme enten alene eller sammen med et syndrom. Gingival fibromatose er karakterisert av en sakte progredierende vekst av festet gingiva. Sykdommen kan oppstå både i maxilla og i mandibula [30]. LIGO opptrer som oftest i fronttannsområdet, mens gingival fibromatose som oftest affiserer tuberområdet i overkjeven og linguale deler av gingiva i sidesegmentene [30, 31]. I tillegg opptrer denne sykdommen oftest hos unge pasienter. Spesielt viktig er det å utelukke neoplasi og fibrøst sarkom. Ved neoplasi skjer en unormal cellevekst som kan utvikle seg til tumorer, disse kan være enten benigne eller maligne [32]. Fibrøst sarkom er en sjelden tilstand, men det er viktig å vite om at denne tilstanden kan gi svulster i bløtvevet [33]. Neoplastisk forstørrelse eller gingivale tumorer vises klinisk som en sakte voksende kuleformet masse som er fast, med hard konsistens og ofte med en knuteformet vortelignende utvokst ved den gingivale overflaten [18].

Andre mulig differensialdiagnoser er gingival overvekst ved leukemi, Non-Hodgkin-lymfom, orale manifestasjoner av tuberkulose og agranulocytose. Er man i den minste tvil om diagnose og kan bli nødt til å utelukke en systemisk sykdom, bør man foreta en biopsi. En omfattende pasientanamnese, samt fullstendig kartlegging av virkningsmekanismer og bivirkninger av et legemiddel er svært viktig. Etter hvert som nye legemidler kommer på markedet bør man prøve å kartlegge bivirkningsprofilen og være oppmerksom på eventuelle bivirkninger som disse legemidlene kan ha på det orofasiale systemet.

Gingival forstørrelse kan også forekomme når vanlig gingival respons på plakk blir endret. Dette kan skje av hormonelle årsaker som for eksempel ved graviditet og pubertet, ved mangel på vitamin C og ved allergi (plasmacellegingivitt). Spesielt approksimalt kan gingiva vise kliniske trekk som kan ligne på kronisk inflammasjon.

Gingivale forstørrelser kan også være induert av systemiske sykdommer som for eksempel leukemi, sarkoidose, tuberkulose og andre granulomatøse sykdommer.

Ved pseudoforstørrelse ses ingen abnormaliteter eller patologi, men kun en massiv økning i størrelsen av gingiva på grunn av en økning i størrelsen på underliggende beinvev eller dentale vev.

3.3 Vekstfaktorer med betydning for LIGO

- **Transformerende vekstfaktor β (TGF- β)**
Ekspresjon av denne faktoren øker som svar på vevsskade. Det finnes tre TGF- β isoformer; TGF- β 1, TGF- β 2 og TGF- β 3. Disse er initialt tilstede i et kompleks som inneholder latent TGF- β -bindende proteiner som fjernes protolytisk for å friggi aktive TGF- β . Når TGF- β tilføres fibroblastene, induserer den direkte ekstracellulære matriks gen ekspresjon, samtidig som det undertrykker matriks metalloproteinase- gen ekspresjon og induserer ekspresjon av vevsinhibitorer av matriks metalloproteinase- gen ekspresjonen.
- **Insulin-lignende vekst faktor (IGF)**
Undergrupper type I og II har viktige roller i biologiske prosesser som proliferasjon, differensiering, apoptose og adaptasjon i ulike typer vev. IGF 1 øker kollagensyntesen.
- **Platederivert vekstfaktor(PDGF)**
Omfatter en familie av homo- eller heterodimere vekstfaktorer. Det finnes to ulike PDGF reseptorer; α og β . PDGF induserer proliferasjon og migrasjon av nøytrofiler, makrofager, fibroblaster og glatte muskelceller.
- **Bindevevs vekstfaktor (CTGF)**
CTGF stimulerer syntesen av ulike bestanddeler av ekstracellulær matriks. Overekspressjonen av CTGF er assosiert med oppstart og progresjon av fibrose i human gingiva [27].

- Mastcelleproteaser

Produseres av precursorceller i benmargen og modnes under påvirkning c-kit ligand, stamcellefaktorer med deres endelige fenotype som er avhengig av mikromiljøet de lever i. Mens mastcellene rundt omkring i kroppen er involvert i patogenesen til mange sykdommer har ikke rollen til gingivale mastceller blitt studert så mye. Dette til tross for funn som indikerer potensiell involvering ved LIGO. I tillegg til å lagre histaminer og proteaser som tryptase og chymase i sekresjonsgranula, produserer mastcellene også en rekke cytokiner, vekstfaktorer og andre mediatorer som er i stand til å formidle vevsremodellering. In vitro studier har vist at mastceller inducerer gingival fibroblast proliferasjon og kollagen syntese. En studie fra 2004 har vist at mastcelle tryptase og chymase enzymer hadde betydelig høyere ekspresjon i LIGO-vev sammenlignet med frisk gingiva og kan derfor bidra til endringer i basalmembranen [27, 34].

- Angiotensin II

Genereres gjennom angiotensin converting enzyme (ACE) og stimulerer vekst av gingivalt vev. Man kan finne forhøyede verdier av intragingivalt angiotensin II ved LIGO. Angiotensin II er et oligopeptid som forårsaker vasokonstriksjon og dermed øker blodtrykket [27].

- Endothelin-1 (ET-1)

Protein som skilles ut fra endotelceller og er en sterk vasokonstriktor med mitogene eller comitogene egenskaper. Den virker gjennom to ulike reseptorer; ETA og ETB. ET-1 er også pro-fibrotisk ved at det stimulerer fibroblast replikasjon, migrasjon, kontraksjon, samt øker fibronektin og kollagen syntese og nedsetter kollagenedbryting.

En rekke av faktorene ved legemiddel-plakk induisert inflammasjon kan påvirkes ved genetisk predisposisjon. Blant disse faktorene er legemiddelmetabolisme og kollagensyntese, kollagenedbrytende aktivitet og fibroblastenes mange funksjoner [27]. I løpet av de siste 30 årene har studier foreslått at kronisk forhøyede nivåer av lokale og sirkulerende kjemiske mediatorer som angiotensin II, endothelin-1 og fibrinogenetiske cytokiner/proteiner som TGF (Transforming growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor), IGD (insulin-like growth factor), CTGF (Connective tissue growth factor) og mastcellechymase og

tryptaseenzym sannsynligvis spiller viktige roller ved overvekst av gingiva. Disse faktorene, som hovedsakelig består av hormoner og cytokiner, resulterer sammen i en aktivering av fibroblastceller i gingivalt bindevev. Apoptose spiller en nøkkelrolle ved normal vevshomeostase, og dermed også ved homeostase i gingiva. Ved et normalt forløp av vevsreparasjon ved apoptose, forsvinner fibroblastcellene vanligvis. Ved LIGO derimot, persisterer de gingivale fibroblastene. Dette medfører overdreven produksjon og remodellering av den ekstracellulære matriks. En studie utført ved Department of Periodontics, Thai Moogambigai Dental i India, publisert i Indian J Dent Res i mars 2013, undersøkte ekspresjon av Bcl-2 onkoprotein i gingivale vevsprøver fra pasienter med amlodipin-indusert gingival overvekst [35]. Funnene indikerte at patogenesen til amlodipin-indusert gingival overvekst kan involvere inhibering av apoptose [35, 36]. Uttrykt Bcl-2 ble påvist både i basale og supra-basale lag i vev med LIGO, men ikke ved normal gingiva (kontrollgruppen).

Per dags dato er ikke mekanismene bak LIGO kartlagt i detalj og selv om det er mye skrevet om emnet kan dataene synes nokså selvmotsigende. Det er ikke alle pasientene som går på kalsiumantagonister som får LIGO som bivirkning. Graden av gingival overvekst vil imidlertid være avhengig av alder, kjønn, arv, grad av tilstedeværende plakk og gingival inflammasjon. Cellebildet, fibrose og grad av inflammasjon ved LIGO er avhengig av standarden på den orale hygiene, behandlingens lengde, virkestoff og dosering og ikke minst pasientens mottakelighet [27]. Det forekommer derfor store individuelle variasjoner.

Man vet per i dag ikke nøyaktig hva som er de detaljerte molekylære mekanismene for at kalsiumantagonister kan føre til LIGO. Man har funnet at kalsiumantagonistene hemmer det intracellulære kalsiumopptaket og på den måten stimulerer gingivale fibroblaster [5, 18]. Da ikke alle pasienter som behandles med disse legemidlene utvikler LIGO, kan en mulig årsak være at individene med LIGO har fibroblaster med atypisk mottakelighet for virkestoffet. Det har også blitt foreslått at mottakeligheten for LIGO styres av tilstedeværelsen av ulike undergrupper av fibroblaster [2, 18.]. De ulike fibroblasttypene forekommer i forskjellige mengder i hvert individ og disse uttrykker da trolig et fibrinogenetisk svar på de aktuelle virkestoffene [18]. Det har også blitt påvist funksjonell heterogenitet i gingivale fibroblaster som svar på ulike stimuli [2, 18]. En synergistisk kollagenproteinsyntese hos humane gingivale fibroblaster er påvist når disse cellene blir eksponert for nifedipin og samtidig forhøyede forekomster av interleukin-1 β (et proinflammatorisk cytokin) på samme tid i

inflammert vev [1, 18]. Interleukin-6 antas også å ha en patogen rolle ved LIGO i forbindelse med bruk av kalsiumantagonister [2, 18]. Den binder seg til fibroblaster som trigger proliferasjon av nye fibroblaster og utøver derved en forsterkende regulering på kollagen- og glykosaminglykan-syntesen [2, 18]. Det blir antatt at cytokiner og interleukiner som forekommer i forbindelse med periodontal sykdom utøver en triggerfunksjon på kollagensyntesen og fibroblaster [5]. Som en følge av dette oppreguleres kollagensyntesen og gingivalt vev forstørres.

4. Epidemiologi

4.1 Etiologi

Man har foreløpig ikke total oversikt over etiologien til den gingivale overveksten som blir induert av kalsiumantagonister [1]. Overvekst av gingiva opptrer ofte som et overaktivt svar på lokale og systemiske tilstander [1, 28]. og har hyppig blitt assosiert med inflammatoriske endringer i vevet. Fibrøs gingival overvekst forekommer hovedsakelig på grunn av idiopatisk gingival fibromatose eller indueres av legemidler [1]. Det stilles spørsmål om gingival overvekst kommer av overvekst av det overliggende epitellaget eller av det submucosale bindevevet [1]. Arv, malignitet, og uønskede bivirkninger av legemidler er andre faktorer som kan relateres til gingival overvekst. Hvordan faktorer som alder, kjønn, varighet og dosering legemiddel innvirker på patogenesen er foreløpig usikkert, men genesen er antatt å være multifaktoriell [1].

Gingival overvekst endrer forholdene i munnhulen og plakkkontroll blir vanskeligere hos disse pasientene. En forverret plakk-kontroll, kombinert med dårlig oral hygiene, disponerer for gingival inflammasjon, noe som bidrar til å forverre den gingivale overveksten. Tilstedeværelsen av plakk kan også fungere som et reservoar for ansamling av legemidler som gir gingival overvekst [1].

Fibroblaster er en individuell risikofaktor som kan øke mottageligheten for gingival overvekst [1]. Fibroblastene som finnes ved LIGO har en økt kollagensyntese [1]. Det finnes en hypotese som sier at mottagelighet eller resistens mot LIGO er avhengig av andel fibroblaster i enkeltindividet som kan gi en fibrogen respons [1, 18]. Det har blitt påvist at gingivale fibroblaster som samtidig eksponeres for nifedipin og proinflammatoriske cytokiner får en økt kollagensyntese [1, 18]. Matriks metalloproteinaser (MMP), som er delaktige komponenter i

gingival forstørrelse, kan påvirke syntesen og funksjonen av kollagenaser [1]. Grunnlaget bak denne hypotesen er den negative effekten som MMP har blitt observert å ha på innstrømming av kalsiumioner over cellemembraner. Ved LIGO innvirker kalsiumantagonister på inflammatoriske prosesser. Blant annet kan kalsiumantagonister i varierende grad ha en hemmende effekt på P-glykoprotein (P-gp) [1]. P-gp er involvert i absorpsjon og disposisjon av ulike medikament [37]. Signalisering av P-gp skjer i endotele lag av blodkar i friskt eller inflammet gingiva. Denne signaliseringen blir påvirket av det genetiske produktet av Multidrug Resistance (MDR1) og inflammasjon. Hos pasienter som har blitt behandlet med kalsiumantagonister har det blitt funnet dypere gingivale lommer eller pseudolommer, noe som assosieres med MDR1 3435C/T gen polymorfisme [1].

4.2 Insidens og prevalens

Legemidler som har gingival overvekst som bivirkning kan grupperes inn i tre typer, antiepileptika, immunosuppressiva og kalsium-kanal blokkere [2, 38].

Incidens rater er rapportert fra kasus-serie studier, men det eksisterer få eller ingen populasjons-baserte eller epidemiologiske studier. Noe varierende insidenser oppgis i ulike kilder og prosentangivelsene er derfor ikke nødvendigvis helt representative.

Prevalenser:

- *Fenytoin* (antiepileptika)- induert gingival overvekst er estimert til 15-50 % hos pasienter som tar medikamentet [39].
- *Cyklosporin*-indusert gingival overvekst (immunosuppressiva) hos transplantasjonspasienter er rapportert å være 27 % [39].
- *Kalsiumantagonist*-indusert gingival overvekst er estimert til å være ca. 10-20% [39].

Det er variasjoner i prevalens og alvorlighetsgrad i de ulike tilfellene [39].

Av kalsiumantagonister er de følgende mest kjent for å forårsake gingival overvekst med denne frekvensen: nifedipin 6,3 %, verapamil 4,1 % og amlodipin 1,3-3,3 % [38].

Som vi ser av tallene er nifedipin den kalsiumantagonisten som har forårsaket flest tilfeller av LIGO.

Det er holdepunkter for at gingivale forandringer (akantose) utvikles hos alle som langtidsbehandles med kalsiumkanalblokkere, men bare hos noen blir forandringene så store at de kan observeres klinisk .

Gingival hyperplasi er rapportert som bivirkning til Bivirkningsnemnda ved Statens legemiddelkontroll ved bruk av preparater innen alle de tre kjemiske hovedgrupper av kalsiumantagonister (RELIS 1996) [40].

- *Internasjonalt*

Ingen insidensrate eller prevalens epidemiologiske data er tilgjengelige for LIGO [39]. 57 % av indiske barn med epilepsi, som ble behandlet med phenytoin monoterapi, utviklet LIGO innen 6 mnd etter oppstart av legemiddelet.

4.3 Mortalitet/Morbiditet

Det er ingen mortalitet assosiert med LIGO. Morbiditet kan være alvorlig i noen tilfeller på grunn av ekstrem overvekst av gingivalt vev som kan medføre gingival blødning, smerte, tanndisplassering og periodontal sykdom [39].

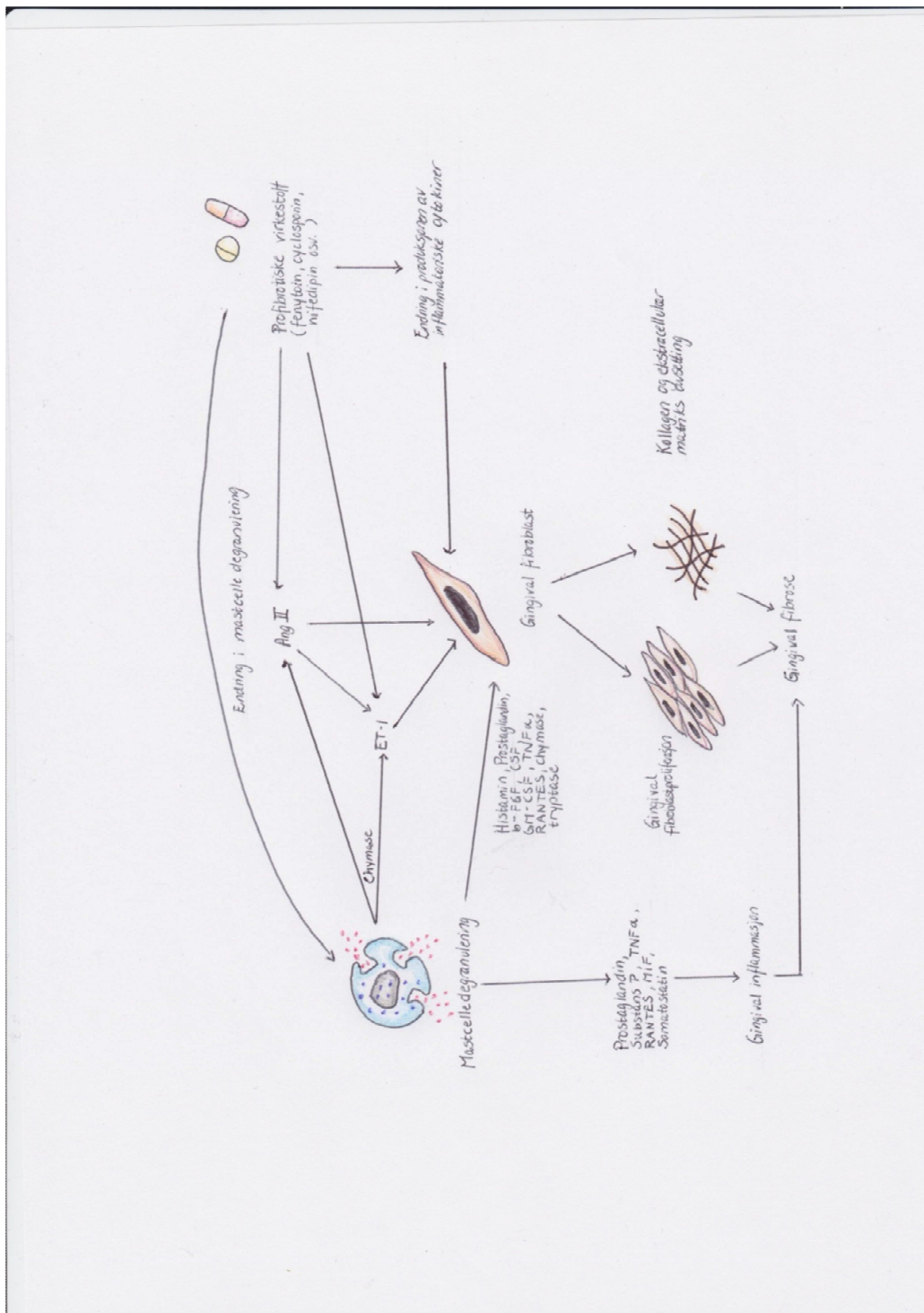
- *Rase/Kjønn*

Det er ikke observert forskjeller i initiering av LIGO verken når det kommer til etnisitet eller kjønn, i motsetning til ved vanlig periodontal sykdom. I en studie ble det funnet at menn hadde tre ganger høyere risiko for å utvikle LIGO enn kvinner ved behandling med kalsiumantagonister [39]. Databasefunn beskrevet av Henning Lygre fra februar/mars 2013 i det franske bivirkningsregisteret viste en overvekt av menn (58,5%) med LIGO, mens IPI (Integrated Primary care Information)-databasen i Nederland viste en overvekt av kvinner (58,3 %) med LIGO [11]. Det må presiseres at samtlige bivirkninger i disse databasene ble rapportert inn av leger og ikke tannleger og diagnosene derfor må anses som ikke-standardiserte [11]. Det er heller ikke presisert hvilke legemidler som forårsaket de ulike LIGO-diagnosene.

- *Alder*

I perioden 1984 til 2010 ble det i det franske bivirkningsregisteret rapportert 147 tilfeller av LIGO. 70 % av disse tilfellene var hos pasienter i aldersgruppen 30-69 år, hvorav de fleste i aldersgruppen 50-59 år (23 %) [11]. Tall fra nederlandske studier (Integrated Primary Care Information, IPI) viser en gjennomsnittlig aldersforekomst for LIGO på ca 60 år [11]. Andre kilder påstår at ingen alderspreferanser eksisterer for LIGO [39]. Det er verdt å bemerke at det gjerne er eldre pasienter som bruker kalsiumantagonister. Den demografiske fordelingen basert på aldersgrupper i befolkningen er sannsynligvis relatert til alderen i befolkningen, sykdommens natur og dårlig oral hygiene.

5. Histopatologi



Figur 5. Mastcellenes rolle i LIGO (Modifisert etter referanse [34]).

LIGO ble tidligere omtalt som gingival hypertrofi eller gingival hyperplasi, fordi man fant økt antall fibroblaster i bindevevet og dette klinisk kunne se ut som fibrose. Denne tidligere terminologien gjenspeilet imidlertid ikke det histopatologiske bildet som i tillegg til økt fibroblastantall også karakteriseres av massiv akkumulering av ekstracellulære matriks (ECM) komponenter, forstørrede celler og kollagen, noe som har gitt opphav til det mer passende navnet gingival overvekst [34]. Man kan finne en overtallig andel av kollagene faser i bindevevsområdet som er gjennomsett med betennelsesceller. Bindevevsstroma er dekket av parakeratotisk/akanotisk plateepitel [35].

Volumøkning i gingivalt vev skjer primært på grunn av bindevevsrespons heller enn involvering av epitelceller. LIGO karakteriseres av overflødig ansamling av ekstracellulære matriks proteiner som kollagener eller amorf grunnsubstans. Inflammatoriske infiltrater eksisterer i varierende grad. Plasmaceller er en av de inflammatoriske cellypene som det finnes mest av i lesjonen. Bindevevsstroma er dekket av parakeratinisert epitel med varierende tykkelse. Kollagenfibrene ligger irregulært arrangert i bindevevet på grunn av epitelgroper som penetrerer dypt inn i bindevevet [18].

Gingival biopsi vil avdekke overvekst av bindevev, akantose av overliggende epitel og forlengede nettformete rygger (såkalte «Rete Pegs»). Samtidig er det få inflammatoriske celler i det subepiteliale området [1].

Tilstedeværelse av ulike grader av gingival inflammasjon er en årsak til problemet med optimal klinisk klassifisering av LIGO, fordi inflammasjon opptrer som en eksaserberende faktor ved gingival overvekst. På cellulært nivå er gingival fibrogenese initiert av en rekke mediatorer som rekrutterer tallrike inflammatoriske celler, inklusive mastceller. Mastceller er vevsspesifikke multi-funksjonelle celler med opphav fra hematopoietisk progenitor-celler i benmargen. De modnes ikke til ferdig differensierte mastceller før de når vevet eller organet de slår seg ned i. De lokaliseres nær blodkar, epitel og nerver i bindevev, noe som tillater dem å medvirke i homeostatiske funksjoner og å være primære immunbarriere. Ved kronisk inflammasjon produserer mastcellene en rekke bioaktive aminer, kjemokiner, cytokiner, proteoglycaner og veksthormoner som medierer et bredt spekter av mastcellefunksjon. I vev med overvekst er det større andel av diskontinuitet i basal membranen. Uttrykkelsesmønsteret til kollagen type IV er diskontinuerlig og det er redusert mengde laminin-5.

6. Patogenese

6.1. Rollen til ulike celler

Interleukiner er viktige i patogenesen ved LIGO. IL-1 β er et proinflammatorisk cytokin som finnes i økte mengder ved gingival inflammasjon. Ved samtidig å eksponere gingivale fibroblaster for nifedipin og IL-1 β har det blitt påvist at fibroblastene gir en synergistisk økning av kollagen proteinsyntese. IL-6 sin rolle ved LIGO er å gi en økt proliferering av fibroblaster, samtidig som det blir en økning av kollagensyntese og glykosaminoglykansyntese [18].

Kalsiumkanalblokkere hemmer innstrømmingen av intracellulære kalsiumioner. I forbindelse med at de fleste legemidlene som induserer gingival overvekst gir hemming av kalsiuminnstrømming, har det blitt postulert at MMP kan påvirke syntesen og funksjonen av kollagenaser [1]. Det er betydelig større grad av diskontinuitet i basal membranen ved gingivalt vev med overvekst enn med vev uten overvekst. Diskontinuiteten inneholder noen ganger epitellignende celler. Forstyrrelser i basalmembranstrukturen kommer som følge av en diskontinuitet i uttrykkmønsteret til kollagen type IV og en redusert mengde laminin-5. Ut fra disse opplysningene har det blitt lansert en hypotese om at epitelplastisitet og endring/overgang fra epitel til mesenchym fremmer gingival overvekst. Dette gir en endring i basalmembranstrukturen som gjør at den ikke fungerer optimalt med tanke på immunrespons.

I mange inflammatoriske orale sykdommer spiller mastceller en viktig rolle, spesielt de som er assosiert med fibrose. Mastceller kan opptre både proinflammatorisk, men også immunomodulerende. Ved aktivering av mastceller påvirkes det lokale renin-angiotensin systemet. Dette fører til stimulering av endothelin og andre profibrotiske mediatorer. Cyklosporiner kan modulere ulike komponenter i renin-angiotensin systemet som for eksempel angiotensinogen, angiotensin II og dets reseptorer i gingivale vev og gingivale fibroblastceller [18].

6.2 Faktorer som virker inn på graden av overvekst

Noen studier tyder på at det er multifaktorielle årsaker til at LIGO oppstår. Alvorligheten av gingival overvekst viser forverring ved gingival inflammasjon og ved stor mengde plakk. I andre studier har plakk blitt sett på som den faktoren som induserer gingival overvekst, mens

legemidlene har en modifierende effekt. Det finnes også en hypotese som sier at individets grad av mottagelighet eller resistens blir styrt av mengden fibroblaster som kan uttrykke fibrogen respons overfor kalsiumantagonistene [18]. Noe som kan støtte denne hypotesen er at gingivale fibroblaster uttrykker funksjonell heterogenitet som respons på ulike stimuli [18].

7. Behandling

7.1 Non-operativ behandling

Etter at man har diagnostisert gingival overvekst som følge av bruk av kalsiumantagonister bør man forsøke initialt med ikke-kirurgisk tilnærming.

Det er ønskelig å redusere den inflammatoriske komponenten i gingivalt vev og dermed, om mulig, unngå kirurgi [18].

Terapien ved LIGO er avhengig av om legemiddelet kan seponeres. Seponering av aktuelle legemidler må alltid gjøres i samråd med pasientens lege. Dersom dette er mulig vil man i de fleste tilfeller se en tydelig tilbakegang i overveksten i løpet av 2 til 3 måneder. En profesjonell tannrens kan bidra positivt til denne prosessen. Dersom legemiddelet ikke kan seponeres, er kun en bedring mulig. Hos disse pasientene bør man ha hyppig hygienekontroll med supra-og subgingival depurasjon av tannsten. Plakkindusert gingivitt og periodontitt blir her sett som en viktig risikofaktor ved utvikling av LIGO. I tillegg kan kirurgisk terapi i form av gingivektomi gjøre det lettere [18].

Ved LIGO er det realistisk å tenke på å endre bruk av legemiddel til et annet legemiddel som ikke har de samme bivirkningene, i dette tilfellet et annet antihypertensiva i stedet for kalsiumantagonister. Andre grupper av antihypertensiva er ikke kjent å kunne gi LIGO. Nifedipin kan for eksempel i noen tilfeller erstattes med dihydropyridinderivatet isradipin som ikke gir overvekst av gingiva [17, 18]. Dersom legemiddelsubstitusjon blir vurdert til å være mislykket, bør det gå 6-12 måneder etter seponering av kalsiumantagonisten for å redusere grad av inflammasjon i gingivalt vev før man vurderer kirurgisk behandling [18].

For noen pasienter vil det, for å oppnå et tilfredsstillende nivå av gingiva, være tilstrekkelig med grundig og nøyaktig fjerning av plakk med frekvente mellomrom, profesjonell

tannrensing, scaling og rotoverflateinstrumentering. For andre pasienter vil dette klargjøre pasienten for kirurgi [18].

I følge en studie [18] kan LIGO forhindres eller behandles ved hjelp av antiinflammatoriske legemidler for å få kontroll over IL-1 mediert inflammasjon eller ved å bruke lav dose av androgen reseptor antagonister til å blokkere androgen reseptor CTGF/CCN2-kollagen og dermed få en reduksjon av mengde kollagen som blir produsert.

Oversikt non-operativ behandling av LIGO [2, 31]:

- Askorbinsyre og folsyre
- Optimal hygiene for å redusere gingival inflammasjon
- Depurasjon
- Corsodylskylling
- Periodontal kirurgi
- Seponere/skifte legemiddel

7.2 Operativ behandling

I tilfeller der gingival overvekst persisterer, selv om kalsiumantagonisten er seponert og plakkkontrollen er så god som det er mulig å oppnå, kan pasienten likevel ha behov for kirurgi [18]. Under operativ behandling forstås tradisjonell periodontal behandling og kirurgisk korrigerende. Pasientens lege må konsulteres i tilfelle pasienten har systemiske sykdommer som kan være av betydning før man gjør kirurgi. Kirurgi inkluderer forskjellige metoder som gingivektomi, lappoperasjon, elektrokirurgi og fjerning av vev ved hjelp av laser. Hvert kasus må ses individuelt før type kirurgi bestemmes. Både utstrekningen av lesjonen, tilstedeværelse av periodontitt og beindefekter kombinert med gingival overvekst og posisjonen til lommens bunn i relasjon til mucogingivale grense spiller inn ved valg av kirurgi.

I etterkant av kirurgi kan residiv forhindres og nedsettes om man bruker klorhexidinglukonat og profesjonell tannrengjøring. Lesjonene kan vende tilbake 3-6 mnd etter kirurgi, men generelt sett opprettholdes resultatet av kirurgien i 12 mnd postoperativt [18].

8. Materiale og metoder

Relevant litteratur ble funnet gjennom

- Søk i databasene
 - PubMed
 - Medscape
 - Google Scholar
- Lærebøker funnet ved gjennomgang av referanselister i sentrale artikler fra disse søkene og forelesningsmateriale fra professor Knut Leknes, UiB, samt annen tilgjengelig faglitteratur.

Litteratursøk har blitt foretatt underveis i løpet av den perioden prosjektoppgaven har blitt skrevet, det vil si fra september 2013 til januar 2015.

Eksempler på søkeord som har blitt brukt er «Calcium-channel blockers», «Calcium-channel blockers side-effects», «Calcium-channel blockers and oral side-effects», «Calcium-channel blockers and gingival hyperplasia», «Calcium-channel blockers and gingival enlargement», «Calcium-channel blockers and gingival overgrowth», «Calcium-channel blockers and dry mouth», «Calcium-channel blockers and xerostomia», «Drug-induced gingival overgrowth», «Drug-induced gingival hyperplasia», «Drug-induced gingival enlargement», «Drug-associated gingival enlargement», osv.

9. Litteraturgjennomgang og kasus

Litteraturgjennomgang

Formålet med denne prosjektoppgaven var å rette fokus på hvordan bruk av kalsiumantagonister kan påvirke pasientens orale helse. Ved litteratursøk har vi valgt å hovedsaklig bruke kilder som er av nyere dato, det vil si kilder som har blitt utgitt i løpet av de siste fem årene. Grunnen til dette var fordi vi ønsket å ha den nyeste tilgjengelige informasjonen om LIGO. Tidligere ble LIGO omtalt som gingival hyperplasi eller gingival hypertrofi, fordi man kunne finne økt antall fibroblaster i gingivalt bindevev [34]. Hos pasienter med LIGO har det blitt påvist en økt mengde ECM [11, 34] som gjorde at man i senere tid har valgt navnet gingival overvekst. Fortsatt blir terminologiene brukt om hverandre; blant annet Charles et. al, Aldemir et. al og Breitung et. al [1, 5, 38] omtaler fortsatt LIGO som gingival hyperplasi induisert av legemiddel.

Det eksisterer variasjoner i de ulike studiene for prevalens og incidens av LIGO. I følge Meija [39] regnes prevalensen av LIGO som følge av kalsiumantagonistbruk å være 10-20 % og K. Leknes [31] hevder forekomsten er ca 20 % ved bruk av nifedipin. Grunnen til at det eksisterer varierende tall for prevalens og incidens er sannsynligvis fordi studier blir utført på ulike tidspunkt og i ulike populasjoner. Gjennomsnittlig aldersgruppe for forekomst av LIGO regnes imidlertid til å være ca 60 år i følge H. Lygre [11]. Andre studier hevder at alderspreferanser ikke eksisterer [39], men det er verdt å bemerke at kalsiumantagonister oftest blir brukt hos eldre mennesker [11]. Hos eldre mennesker kan ofte den mekaniske hygieneinnsatsen være vanskelig å opprettholde på et optimalt nivå, noe som kan bidra til å forverre periodontale forhold. Informasjonen vi har tilegnet oss ved dette litteraturstudiet er utvilsomt relevant kunnskap for tannleger både med tanke på at tannlegen kan være den første som oppdager denne aktuelle bivirkningen og at riktig behandling av legemiddelbivirkningen skal igangsettes.

Kasus fra RELIS (2013) gjengitt i sin helhet [41]

RELIS database 2013; spm.nr. 8393, RELIS Vest

RELIS Vest
Helse Bergen HF, Haukeland universitetssykehus
Postboks 1400, 5021 Bergen
Tlf: 55 97 53 60 Fax:
E-post: relis@helse-bergen.no

Utredningen er utarbeidet på grunnlag av tilgjengelig litteratur og ressurser. Den enkelte lege eller tannlege er selv ansvarlig for bruk av utredningens innhold i eventuell pasientbehandling.

Dato for henvendelse: 09.12.2013

Kalsiumantagonister og gingival overvekst

SPØRSMÅL

Henvendelse fra en lege. Gjelder en del pasienter som har fått gingival hyperplasi på amlodipin (Norvasc). Det har vært kommentert av tannlegene deres og det er en beskrevet bivirkning, som "svært sjelden eller av ukjent hyppighet". Spørsmålsstiller har da oftest byttet til lerkanidipin (Zanidip) hvor denne bivirkningen ikke er anført. Men da begge medikamenter hører til gruppen kalsiumblokkere er det spørsmål om det er sannsynlig at dette er en spesifikk bivirkning for amlodipin, eller om det er en gruppeeffekt slik at også lerkanidipin kan gi det?

SVAR

Gingival overvekst (hyperplasi) regnes som en gruppeeffekt av kalsiumantagonistene. Det er imidlertid ikke fastslått om risikoen varierer mellom de ulike virkestoffene innen gruppen (1). Mekanismen er ikke kjent og flere faktorer synes å spille inn. Redusert degradering av kollagen som følge av kalsiumkanalblokkade er blant foreslåtte mekanismer (2).

Ved søk på lerkanidipin (Zanidip) assosiert med gingival overvekst (hyperplasi) er det ikke funnet noen dokumentasjon eller kasuistikker. Det er ikke rapportert til den norske bivirkningsdatabasen (3), mens et titalls tilfeller er meldt totalt på verdensbasis (4). I preparatomtalen for Zanidip er ikke gingival hypertrofi nevnt som bivirkning, mens det er oppført som en svært sjelden bivirkning i preparatomtalen for det generiske preparatet Lerkanidipin (5). Vi kan ikke uttale oss om den begrensede dokumentasjonen skyldes en reelt lavere risiko eller om det kan skyldes andre forhold som begrenset omfang av bruk eller manglende dokumentasjon og rapportering av gingival overvekst som bivirkning.

KONKLUSJON

Gingival overvekst forventes kunne oppstå som bivirkning også av lerkanidipin, da bivirkningen regnes som en gruppeeffekt av kalsiumantagonistene. Om risikoen er lavere for lerkanidipin enn for andre kalsiumantagonister er ikke kjent.

Referanser:

1. [RELIS database 2013; spm.nr. 8364, RELIS Vest. \(www.relis.no/database\)](http://www.relis.no/database)
2. Livada R, Shiloah J. Calcium channel blocker-induced gingival enlargement. J Hum Hypertens 2014; 28(1): 10-4.
3. Statens legemiddelverk. Den norske bivirkningsdatabasen, søk 9. desember 2013.
4. Verdens Helseorganisasjon (WHO). Bivirkningsdatabase, søk 9. desember 2013.
5. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) a. Zanidip (Sist endret: 24. april 2008), b. Lerkanidipin (Sist endret: 16. juni 2010). <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok>.



Figur 6. Nifedipin-indusert (Adalat) gingival overvekst hos kvinne, 67 år (Kasus I). (25. januar 00)



Figur 7. Nifedipin-indusert (Adalat) gingival overvekst hos kvinne, 67 år (Kasus I). (25. januar 00)



Figur 8. Nifedipin-indusert gingival overvekst (Kasus II). (11.juni 93)



Figur 9. Amlodipin-indusert gingival overvekst hos mann, 58 år (Kasus III).

(Figur 6-9: Bilder utlånt og gjengitt med tillatelse fra Prof. Knut Leknes).

10. Konklusjon

Det er uklart hvilken effekt alder, kjønn, durasjon og dosering av legemiddel har på gingival overvekst. Dårlig hygiene og stor plakkprosent bidrar til gingival overvekst. Dentalt plakk kan også fungere som et reservoir for ansamling av legemiddel som gir gingival overvekst [1].

Fibroblaster hos pasienter med gingival overvekst gir et økt nivå av kollagensyntese. Det har blitt vist at når gingivale fibroblaster blir eksponert for nifedipin og proinflammatoriske cytokiner (som er forhøyet ved inflammet gingiva) skjer det en oppregulering av kollagensyntese.

Matrix metalloproteinaser kan mulig interferere med syntese og funksjon til kollagenaser [1]. Denne hypotesen er basert på deres negative effekt på gjennomstrømming av kalsiumion over cellemembraner.

Det har også blitt funnet dypere lommedybder hos pasienter med gingival overvekst enn de som ikke har gingival overvekst [1].

For diagnostisering og adekvat behandling av LIGO er det nødvendig med:

- Grundig anamnese
 - Registrere bruk av legemiddel
 - Regelmessig oppdatere legemiddellisten

- Klinisk diagnostikk

For diagnostisering av LIGO må man inkludere følgende [42];

- Pasientens medisinske og dentale historie
- Pasientens legemiddelbruk
- Undersøkelse av tannsett og periodontiet
- Undersøkelse av hode og hals/nakke
- Kliniske bilder
- Dentale røntgenbilder
- Evt. vevsbiopsi ved gingivektomi

- Pasientinformasjon
- Seponere/skifte legemiddel i samarbeid med pasientens fastlege [11, 31]

Gingival overvekst er ikke bare et estetisk problem, men det gir problem med å snakke og tygge, forverrer oral hygiene og fører til underernæring [18, 38, 43, 44].

Patogenesen bak LIGO er per i dag ikke kartlagt i detalj. I faglitteraturen, i vitenskapelige artikler og studier fremkommer endel motstridende opplysninger vedrørende etiologi og patogenese.

Med denne prosjektoppgaven kan vi konkludere at behovet for videre studier på relasjonen mellom bruk av kalsiumantagonister og gingival overvekst er nødvendig.

TAKK

Vi ønsker å takke vår veileder, professor Henning Lygre, som har vist stort engasjement, positivt samarbeid, gitt oss god veiledning og raske og konstruktive tilbakemeldinger gjennom hele arbeidsprosessen. Dette har vi hatt stort utbytte av. Takk rettes også til professor Knut N. Leknes for utlån av kliniske fotos.

11.Referanser

1. Charles NSC, Ramesh V, Babu K, Premalatha B. Gene polymorphism in Amlodipine Induced Gingival Hyperplasia: A case report. J Young Pharm. 2012; 4: 287-289
2. Joshi S, Bansal S. A Rare Case Report of Amlodipine-Induced Gingival Enlargement and Review of Its Pathogenesis. Case Rep Dent. 2013, doi: 10.1155/2013/138248
3. Norsk legemiddel håndbok: T11.4.9 Gingival hyperplasi utløst av legemidler [hentet 2014-10-17]. Tilgjengelig fra:<http://m.legemiddelhandboka.no/Terapi/16204>
4. Csifó- Nagy B, Hulik E, Zsoldos GM, Gera I. Surgical correction of excessive gingival enlargements. Case studies. Fogorv Sz. 2013 Jun; 106(2): 61-70
5. Breitung K, Remmerbach TW. Gingivahyperplasie als Nebenwirkung des Kalziumkanalblockers Amlodipin. Schweiz Monatschr Zahnmed 2010; 120: 525-528
6. Norsk legemiddel håndbok L8.5 Kalsiumantagonister [hentet 2014-12-13]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/62503?expand=1>
7. Journal of The Association of Physicians of India. Amlodipine-induced Gingival Hyperplasia [hentet 2014-10-17]. Tilgjengelig fra:
<http://www.japi.org/august2003/CR-818.pdf>
8. Google. Stable lercanidipine formulation [hentet 2014-10-17]. Tilgjengelig fra:
<http://www.google.com/patents/EP2101771A2?cl=en>
9. Australian Prescriber. Management of drug-induced gingival enlargement [hentet 2014-10-13]. Tilgjengelig fra:
<http://www.australianprescriber.com/magazine/26/1/11/3>
10. Lafzi A, Farahani R, Shoja M. Amlodipine-induced gingival hyperplasia. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006; 11: E480-2

11. Lygre H. Legemiddelindusert gingival overvekst (LIGO) – forekomst, patologi og klinikk. *Nor Tannlegeforen Tid* 2014; 124: 370-75
12. Wikipedia. Calciumkanal [hentet 2013-09-15]. Tilgjengelig fra: <http://de.wikipedia.org/wiki/Calciumkanal>
13. Wikipedia. Calciumantagonist [hentet 2013-09-15]. Tilgjengelig fra: <http://de.wikipedia.org/wiki/Calciumkanalblocker>
14. Bernhard JP, Opdal MS, Khiabani H. Legemidler i praksis. Generelle farmakodynamiske prinsipper. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 2107-9
15. Norsk legemiddelhandbok. Kalsiumantagonisters farmakodynamiske egenskaper [hentet 2013-12-14]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/67414>
16. Medical dictionary. Calciumantagonist [hentet 2014-10-17]. Tilgjengelig fra: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Calcium+antagonist>
17. Wikipedia. Gingival enlargement [hentet 2014-10-17]. Tilgjengelig fra: http://en.wikipedia.org/wiki/Gingival_enlargement
18. Bharti V, Bansal C. Drug-induced gingival overgrowth: The nemesis of gingiva unravelled. *J Indian Soc Periodontol.* 2013; 17: 182-187
19. Hogan J, Radhakrishnan J. The Assessment and Importance of Hypertension in the Dental Setting. *Dental Clinics of North America.* 2012; 56: 731-745
20. Nurmenniemi P, Pernu H, Knuutila M. Mastcell subpopulations in gingival overgrowth induced by immunosuppressive and nifedipine medication. *JPeriodontol* 2004; 75(7): 933-938
21. UIO, undervisningsmateriale i fysiologi [hentet 2014-10-17]. Tilgjengelig fra: <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=http%3A%2F%2Fwww.uio.no%2Fstudier%2Femner%2Fmatnat%2Ffarmasi%2FFRM1210%2Fv04%2Fundervisningsmateriale%2Fkalsium.doc>

22. Wikipedia. Protein kinase C [hentet 2014-12-13]. Tilgjengelig fra:
http://en.wikipedia.org/wiki/Protein_kinase_C
23. Cardiovascular Physiology Web Resource. Signal Transduction Mechanisms (G-Protein and IP₃-Linked) [hentet 2014-10-17]. Tilgjengelig fra:
<http://163.178.103.176/Tema1G/Grupos1/GermanT1/GATP9/GP3.htm>
24. Wikipedia. Calcium channel blocker [hentet 2014-12-13]. Tilgjengelig fra:
http://en.wikipedia.org/wiki/Calcium_channel_blocker
25. Wikipedia. Voltage-dependent calcium channel [hentet 2014-10-17]. Tilgjengelig fra:
http://en.wikipedia.org/wiki/Voltage-dependent_calcium_channel
26. Hall EE. Prevention and treatment considerations in patients with drug-induced gingival enlargement. *Curr Opin Periodontol* 1997; 4: 59-63
27. Subramani T, Rathnavelu V, Alitheen N. The Possible Potential Therapeutic Targets for Drug Induced Gingival Overgrowth. *Mediators Inflamm*. 2013; doi: 10.1155/2013/639468
28. Triveni M, Rudrakshi C, Mehta D. Amlodipine-induced gingival overgrowth. *J Indian Soc Periodontol*. 2009; 13: 160-163
29. Meisel P, Schwahn C, John U, Kroemer HK, Kocher T. Calcium antagonists and deep gingival pockets in the population- based ship study. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 60(5): 552–559
30. Dhadse PV, Yeltiwar RK, Pandilwar PK, Gosavi SR. Hereditary gingival fibromatosis. *J Indian Soc Periodontol*. 2012 Oct-Dec; 16(4): 606–609
31. Medikamentelt induisert gingival overvekst. Forelesning ved Knut Leknes UIB, Institutt for klinisk odontologi, 2008
32. Store medisinske leksikon. Kreft [hentet 2014-10-17]. Tilgjengelig fra:
<http://sml.snl.no/kreft/1>

33. Store medisinske leksikon. Histiocytom malign fibrøst [hentet 2014-10-17]. Tilgjengelig fra:
http://sml.snl.no/histiocytom_malignt_fibr%C3%B8st
34. Subramani T, Rathnavelu V, Yeap SK, Alitheen NB. Influence of mast cells in drug-induced gingival overgrowth. Mediators of Inflammation 2013, doi: [10.1155/2013/275172](https://doi.org/10.1155/2013/275172)
35. Arunachalam LT, Rao S. Immunolocalization of Bcl-2 oncoprotein in amlodipine-induced gingival overgrowth. Indian J Dent Res. 2013; 24(2):255-60
36. Mironiuc-Cureu M, Dumitriu AS, Gheorghiu IM, Stoian IM. Gingival overgrowth as secondary effect of calcium channel blockers administration. A case report. J Med Life 2014;7: 241-5
- 37.tfcbio.com. Glycoprotein [hentet 2014-10-17]. Tilgjengelig fra:
<http://tfcbio.com/pdf/p-glycoprotein-overview.pdf>
38. Aldemir N, Begenik H, Emre H, Erdur F, Soyoral Y. Amlodipine-induced gingival hyperplasia in chronic renal failure: a case report. Afr Health Sci. 2012; 12: 576-578
39. Medscape. Mejia LM. Drug-Induced Gingival Hyperplasia [hentet 2013-09-15]. Tilgjengelig fra: <http://emedicine.medscape.com/article/1076264-overview#a0199>
40. Stenberg-Nilsen H, Reitan JK. Gingival hyperplasi som bivirkning av Norvasc® (amlodipin). Nor TannlegeforenTidende 1996; 106: 339
41. Relis. Kalsiumantagonister og gingival overvekst [hentet 2014-12-13]. Tilgjengelig fra:
http://relis.arnett.no/Utredning_Ekstern.aspx?Relis=3&S=8393&R=X
42. Balan H, Popescu E, Angelescu G. Pathologic crossroads: cardio-vascular diseases, periodontal diseases and calcium antagonists. J Med Life 2011;4:2-10

43. Kumar P, Mastan K, Chowdhary R, Shanmugam K. Oral manifestations in hypertensive patients: A clinical study. J Oral Maxillofac Pathol. 2012; 16: 215-221

44. Løkken P, Skoglund L. Legemiddelbivirkninger i munnhulen. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126:1345-8