

Tandvård av organtransplanterade

SAMMANFATTAT Infektioner i munhåla och tänder hos organtransplanterade patienter kan försämra sjukdomsutvecklingen och komplicera behandlingen och prognosen för det transplanterade organet och patienten. Också dolda infektionshärdar i tänder och käkar måste diagnostiseras och behandlas noga innan patienterna sätts upp på en organtransplantationslista.

Accepterad för publicering 23 augusti 2011

Denna översikt granskar problemen med tandvård av organtransplanterade patienter, huvudsakligen baserat på våra erfarenheter av njur- och levertransplanterade patienter och på litteraturen. Kunskap om tandvårdsproblem hos andra mottagare av organtransplantat, som hjärt-, lung-, bukspottkörtel- och tarmtransplanterade patienter är mycket sparsam, så de nämns endast i korthet.

Det finns hittills inga evidensbaserade riktlinjer för tandvård av organtransplanterade patienter. Benmärgs- och stamcellstransplantat ligger inte inom ramen för denna artikel. Virusinfektioner och den betydelse tandhälsan kan tänkas ha för utbrott av dessa är en sak för sig. Till exempel kan cytomegalovirusinfektioner manifesteras som orala ulcerationer, vars prognos påverkas av korrekt diagnos och behandling [1]. Detsamma gäller för *Candida*-infektioner; förutom normal *C. albicans* förekommer virulent non-*albicans*-arter, som till exempel *C. glabrata*, hos organtransplanterade patienter [2]. Virus- och svampinfektioner i munnen diskuteras inte i denna artikel.

Aktuell information om organtransplantationer i de nordiska länderna

finns på webbplatsen Scandiatransplant (www.scandiatransplant.org). I Finland gjordes fler än 7 300 organtransplantationer mellan 1964 och 2010. Varje år får nästan 300 patienter ett nytt organ i Finland. Infektionsprofylax och behandlingsanvisningar för organtransplanterade patienter har här sammanställts i samarbete med läkare som är specialister på infektionssjukdomar.

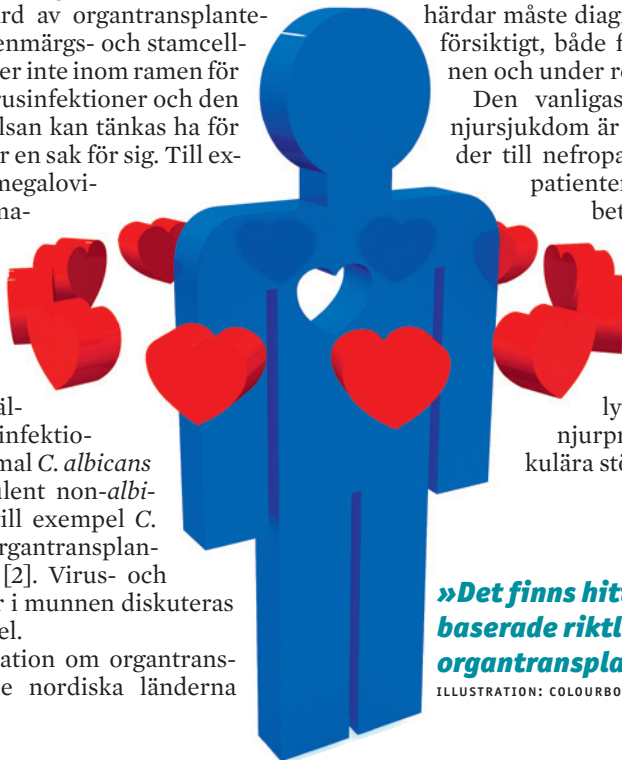
NJURTRANSPLANTATION

Njurtransplantation är den vanligaste organtransplantationen. Vid utgången av 2010 hade totalt 5 807 njurtransplantationer gjorts i Finland. Alla transplantationspatienter behöver immunsuppressiva avstöttningspreventiva läkemedel efter ingreppet, vanligen en kombination av en kalcineurinhämmare (ciklosporin/takrolimus), glukokortikoid och azatioprin/mykofenolat. Njurtransplantationspatienter behöver dessutom ofta medicin mot hypertension och dyslipidemi. Immunsuppressiv behandling predisponerar dessa patienter för infektioner och några av medicinerna som används är nefrotoxiska och orsakar också osteoporos. Infektionshärdar måste diagnostiseras och behandlas försiktigt, både före organtransplantationen och under resten av patienternas liv.

Den vanligaste orsaken till kronisk njursjukdom är typ 2-diabetes, vilket leder till nefropati hos 25–45 procent av patienterna. I Finland leder diabetes till uremi hos omkring 35 patienter per miljon invånare varje år. Andra orsaker till kronisk njursvikt hos vuxna omfattar kronisk glomerulonefrit, ärftlig polycystisk njursjukdom och njurproblem orsakade av vasculära störningar (tabell 1).

»Det finns hittills inga evidensbaserade riktlinjer för tandvård av organtransplanterade patienter.«

ILLUSTRATION: COLOURBOX



Jukka H Meurman
prof, MD, med dr, odont dr, Avd för oral och maxillofacial kirurgi, Helsingfors universitets-sjukhus, Kirurgiska sjukhuset, Finland
E-post: jukka.meurman@helsinki.fi
Krister Höckerstedt
prof, MD, med dr, Kliniken för transplantation och leverkirurgi, Helsingfors universitets-sjukhus, Finland

TABELL 1. Sjukdomar som leder till njurtransplantationer och deras signifikans

Sjukdom	Typiska symtom och fynd	Signifikans
Diabetisk nefropati	Mikroalbuminuri, hypertension.	Den vanligaste kroniska njursjukdomen.
Glomerulonefrit	Akut fas: ödem, generella symtom, proteinuri. Kronisk fas: njursvikt och nefrotiskt syndrom.	IgA nefropati är den vanligaste glomerulonefriten, ses vanligen hos män > 30 år.
Kongenital nefros	Manifest hos nyfödda, livshotande utan njurtransplantation.	Del av den finska genetiska sjukdomsbilden (1:8 000).
Polycystisk njursjukdom	En ärftlig sjukdom, symtomen omfattar hematuri, hypertension.	Prevalens för vuxentypen av sjukdomen är 1:1 500.
Kärlsjukdomar i njurarna	Symtomen är ofta allvarliga och beror på vaskulit som orsakar njursjukdomen.	Flera sällsynta syndrom.

TABELL 2. De vanligaste sjukdomarna som leder till levertransplantation i Finland.

Sjukdom	Symtom och fynd	Signifikans
Primär biliär cirros	Till en början ospecifika symtom; klåda, trötthet; gulsot, hepatomegali, förhöjda nivåer för alkalinfosfatas och bilirubin.	10–50:100 000, vanligast hos kvinnor.
Primär skleroserande kolangit	Till en början förhöjda nivåer för kolangit gamma-glutamyltransferas och alkalinfosfatas. De flesta patienter har inflammatoriska tarmsjukdomar.	Signifikant förhöjd risk för kolangiokarcinom.
Alkoholcirros	Symtomen till en början ospecifika; trötthet, illamående, gulsot, kraftig blödning.	Vanligaste indikationen för levertransplantation i USA och Europa.
Akut fulminant leversvikt på 1–12 veckor hos en tidigare frisk person	Trötthet, förvirring, snabb försämring av leversyntes (trombintid, prealbumin), leverkoma, upphörande av njurfunktionerna. Etiologi okänd hos 50 %.	Kräver omedelbar behandling på intensivvårdsavdelning. Omkring 10 fall leder till levertransplantation varje år.

I Finland diagnostiseras varje år omkring 450 patienter med allvarlig njursvikt som kräver dialysbehandling. Orsakerna till uremi skiftar i de nordiska länderna beroende på den så kallade genetiska sjukdomsbilden i varje land. I Finland orsakas uremi ofta av kongenital nefros, men strukturella abnormiteter i urinvägarna, cystiska njursjukdomar och glomerulonefrit kan också leda till uremi. Framskridna njursjukdomar behandlas med dialys och i sista hand med en njurtransplantation. Infektioner är den viktigaste komplikationen vid dialysbehandling. För närvarande finns det mer än 1 600 patienter i dialys i Finland (Finska registret för njursjukdomar, 2010, www.musili.fi). Närmare 300 av dem står i kö för en njurtransplantation.

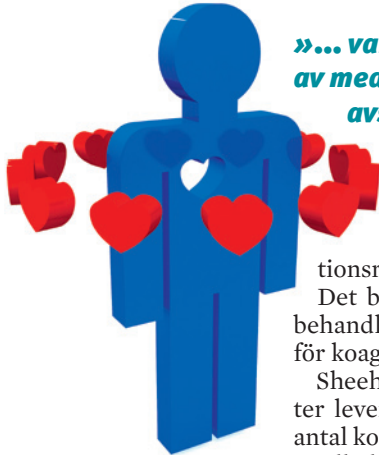
LEVERTRANSPLANTATION

Den första levertransplantationen i Norden gjordes 1982 vid Kirurgiska sjukhuset i Helsing-

fors. I dag är levertransplantation ett etablerat förfarande som botande behandling för allvarliga leversjukdomar. Anledningen till detta är avancerad kirurgisk och anestetisk *know-how*, patienturval och förbättrad immunsuppressiv medicin. I Finland är 5-årsöverlevnaden för levertransplantationspatienter 85 procent, och deras postoperativa livskvalitet är jämförbar med resten av befolkningen [3].

De vanligaste skälen för levertransplantationer i Finland är primär skleroserande kolangit (PSC), primär biliär cirros (PBC), akut leversjukdom och alkoholcirros (tabell 2). Levertransplantation görs normalt när patientens slutstadium av leversjukdomen blir livshotande och det inte finns andra möjligheter att bli botad.

Leverns roll som kroppens viktigaste »fabrik« påverkar nästan alla vitala funktioner. Leversvikt manifesteras i en rad symtom och andra fynd. De viktigaste ur tandvårdssynpunkt är koagula-



»... vanliga symtom på infektion döljs av medicineringen som förhindrar avstöttningsreaktioner.«

tionsrubbnings- och ökad blödningstendens. Det betyder att patienter med leversvikt ska behandlas i sjukhusmiljö så att ersättningsterapi för koagulationsfaktorer kan sättas in.

Sheehy et al undersökte 27 barn före och efter levertransplantationer och ett motsvarande antal kontrollpatienter och fann inga skillnader i tandhälsa mellan de två grupperna [4]. Däremot orsakade ciklosporinbehandling, som påbörjats efter transplantationskirurgi, gingival hyperplasi hos 41 procent av de transplanterade barnen (oavsett om nifedipin gavs samtidigt). Denna slutsats bekräftades av Lin och Yang [5]; men de påpekade att plackindex (dålig munhygien) hos barn som har genomgått levertransplantation visade en stark korrelation med gingival hyperplasi liknande den från serumciklosporinnivå [5]. Nifedipin har påvisats vara starkt kopplat till utveckling av gingival hyperplasi efter levertransplantation [6].

Intensifierad parodontal behandling, som syftar till att hålla gingival hyperplasi orsakad av ciklosporinbehandling under kontroll, förbättrade situationen för 22 italienska levertransplantationspatienter i en ettårig öppen uppföljningsstudie [7]. I en serie spanska data (n = 53, uppföljningstid 3 år och 9 månader) utvecklade 22 procent av levertransplanterade gingival hyperplasi och närmare 40 procent hade slemhinnelesioner på tungan som ett resultat av ciklosporin- och takrolimusbehandling [8]. Enligt den senaste forskningen manifesterar takrolimusinducerad gingival hyperplasi senare än gingival hyperplasi orsakad av ciklosporin [9]. Hos vuxna patienter har brist på vitamin D efter levertransplantation påvisats vara kopplad till alveolär osteoporos, vilket också korrelerar med patientens ålder, parathormonnivå och längden på systemisk kortisonbehandling [10].

Infektioner är den viktigaste dödsorsaken hos organtransplanterade patienter. I Finland har levertransplanterade patienter sedan länge genomgått en kort antibiotika- och anti svamp-profylax i samband med kirurgi; på 1990-talet tillkom förebyggande CMV-infektionsprofylax. Innan leverpatienter tas upp på transplantationslistan genomgår de en undersökning av mun och tänder och får infektionshärdar behandlade [11]. Detta förfaringssätt har använts i Finland sedan 1982 då man upptäckte att orsaken till den svåra infektion som spolieerade njurtransplantationer var en streptokockstam från munhålan (observation gjord av KH).

Vilken roll odontogena infektioner spelar har emellertid inte studerats närmare. Komplikationer som orsakas av att man bekämpar tandinfektioner diskuterades i ett material bestående av 39 patienter före levertransplantation [12]. Om patienterna hade alkoholcirrhos uppträdde komplikationer efter tandvård hos så många som 43,8 procent. Blödardkomplikationer inträffade hos 15,4 procent av patienterna, oavsett orsaken till leversjukdomen, även om koagulationsfaktorer hade getts till patienten under behandlingen. I ett finskt datamaterial där man studerade infektioner som uppträder mer än ett år efter ingreppet hos 501 levertransplantationspatienter var kolangit (20 procent), lunginflammation (19 procent) och sepsis (14 procent) de vanligast förekommande; det mikrobiologiska spektrumet var brett och innefattade en streptokockinfektion av viridans-typ [13]. Emellertid saknas fortfarande allmänt accepterade kliniska riktlinjer för tandvård av levertransplantationspatienter, trots försök att dra uppmärksamheten till dessa frågor [14].

ANDRA ORGANTRANSPLANTATIONER

Förutom enstaka rapporter finns det inga referenser i litteraturen till oral och dental behandling av organtransplanterade patienter. Nedanstående är därför endast en kort presentation av allmänna observationer baserat på det nordiska organtransplantatregistret (www.scandiatransplant.org).

Hjärttransplantation

Hjärttransplantation är det sista behandlingsalternativet vid allvarlig hjärtsvikt. Den vanligaste indikationen för hjärttransplantation är utvidgad eller ischemisk kardiomyopati i slutstadiet. Andra indikationer för operation är syndrom som leder till hjärtsvikt, hjärtsarkoidos, periprotetiskt läckage i aortaklaffen och massiv hjärtmuskelfinfarkt under klaffoperation. Vid utgången av 2010 hade totalt 471 hjärttransplantationer gjorts i Finland. Den 5-åriga överlevnadsgraden för hjärttransplantationspatienter är omkring 80 procent, både internationellt och i Finland. Den årliga dödligheten därefter är omkring 4 procent.

Lungtransplantation

De viktigaste indikationerna för lungtransplantation är kronisk lungfibros, alfa 1-antitrypsinbrist, lunghypertoni och kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL). Vid utgången av 2010 hade totalt 138 lungtransplantationer gjorts i Finland. Majoriteten av patienterna tillfrisknar efter operationen och återfår nästan normal lungfunktion och livskvalitet under året efter ingreppet. Den 5-åriga överlevnadsgraden i Finland är omkring 80 procent.

Hjärt-lungtransplantation

Hjärt-lungtransplantationer är sällsynta; endast 35 stycken har utförts i Finland, till exempel på patienter vars lungcirkulation har skadats irreparabelt av ett medfött hjärtfel, eller i fall där lungsjukdomen beror på en hjärtåkomma som inte kan botas eller som inte kan avhjälpas med enbart en lungtransplantation. Den 5-åriga överlevnadsgraden för hjärt-lungtransplantationspatienter är omkring 60 procent.

Pankreastransplantation

Mer än 30 000 pankreastransplantationer har gjorts i hela världen. Omkring 800 görs varje år i Europa, knappt 40 i Sverige och Norge tillsammans. I Finland gjordes de första pankreastransplantationerna 2010. Pankreastransplantationer kombineras ofta med njurtransplantationer. Omkring 80 procent av pankreastransplantaten fungerar efter 5 år; motsvarande siffra för njurtransplantat kan vara över 90 procent. Pankreastransplantation är enda sättet att garantera långsiktig normoglykemi och med möjlighet att förhindra blodkärlskomplikationer hos diabetespatienter.

ATT TÄNKA PÅ VID TANDVÅRD

Tabell 3 visar ett antal saker man bör tänka på vid tandvård av organtransplanterade patienter. Avdelningar för medicinsk tandvård (eller motsvarande) bör rådfrågas beträffande organtransplanterade patienters problem med oral hälsa. De svåraste fallen bör hänvisas till dessa kliniker för behandling. Organtransplanterade patienter är mottagliga för infektioner och vanliga symtom på infektion döljs av medicineringen som förhindrar avstöttningsreaktioner. Detta är anledningen till varför odontogena infektioner ska diagnostiseras och behandlas noggrant, till och med innan man sätter upp patienter på väntelista för organtransplantat. Rökning ökar sjukdomar i munhåla och tänder hos organtransplanterade patienter [11]. Patienter bör få handledning i att sköta den dagliga munhygien så bra som möjligt. Men man måste samtidigt tänka på att tänderna inte ska borstas så energiskt att det orsakar gingival blödning. Detta frisläpper stora mängder orala bakterier i blodomloppet där de kan orsaka infektion [15].

En mängd symtom och fynd i samband med svikt av vitala organ, som anemi och ökad tendens till blödning, måste tas med i beräkningen vid invasiva behandlingsåtgärder. Att behandla en dental infektion kan i praktiken innebära extraktion av de tänder som orsakar problem vid rotkanalbehandling, parodontit och icke-erupterade tänder som har penetrerat mandibulära kortex. Tänder med kaviteter fylls, infektion i parodontal vävnad behandlas och patienterna får instruktion i egenvård. Det förhindrar sjukdomar i munhåla och tänder och motiverar pa-

TABELL 3. Att tänka på vid tandvård av organtransplanterade patienter.

Generellt

- Eftersom infektioner kan försämra den underliggande sjukdomen och/eller komplicera behandlingen måste alla infektionshärdar i munnen och tänderna diagnostiseras och behandlas i tid. Röntgenundersökning av käkarna är nödvändig för att diagnostisera dolda infektioner.
- Patienterna kan lida av torr mun och burning mouth-syndrom och de kan ha ökande risk för sjukdomar i tänder och munslemhinna.
- Att ha en god daglig munhygien (elektrisk tandborste) är av yttersta vikt för att förhindra infektioner från tänder och munhåla.

Organtransplanterade patienter

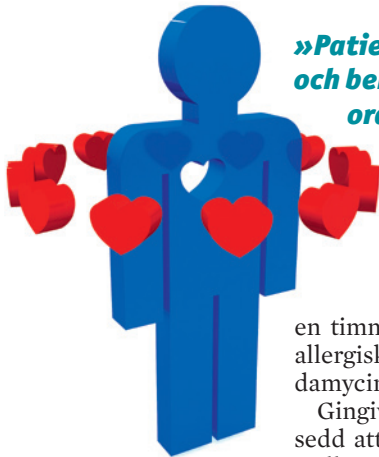
- Potentiella mottagare av organtransplantat ska genomgå noggrann undersökning av munhåla och tänder innan de sätts upp på en organtransplantationslista.
- Alla odontogena infektionshärdar måste behandlas före transplantation.
- Risken för blödning hos patienter med leversvikt måste tas med i beräkningen vid ingreppen.
- Immunsuppressiv mediciner efter transplantation kan också maskera infektionssymtom i munhålan.
- Antibiotikaprofylax behövs vid tandvård som orsakar blödning. Postoperativ antibiotikabehandling under några dagar behövs ofta också.
- Kortikosteroider minskar patientens egen kortikosteroidproduktion, vilket man måste tänka på vid mer omfattande kirurgiska ingrepp. Krävande behandlingar bör koncentreras till oralkirurgiska sjukhuskliniker.
- Läkemedel som används för att förhindra avstöttningsreaktioner (ciklosporin, takrolimus) orsakar gingival hyperplasi hos många patienter (speciellt barn); ju sämre munhygien patienten har, desto mer komplicerad hyperplasi. Gingival hyperplasi gynnas också av samtidig användning av kalciumkanalblockerare (särskilt nifedipin). Grunden för prevention och behandling av gingival hyperplasi är god munhygien av patienten och regelbunden parodontal behandling.
- Det är ofta nödvändigt att rådfråga oralkirurgiska sjukhuskliniker.

tienterna att upprätthålla god munhygien, om det inte har gjorts tidigare. Endast nödvändig tandvård ges under de första sex månaderna efter en organtransplantation. Dessa patienter bör skickas till behandling hos specialisttandläkare (eller motsvarande) på sjukhuskliniker.

Mediciner och doser som används ska justeras efter patientens underliggande sjukdom och immunsuppressiva behandling. Tandvård innebär ofta att man föreskriver både antibiotika liksom analgetika och NSAID-preparat. Här bör man noga kontrollera att de är lämpliga för den enskilde patienten. Det är inget som hindrar att man använder lokalanestesi.

Det finns motsägelsefull information i litteraturen när det gäller nödvändigheten av antibiotika-profylax vid tandvård av organtransplanterade patienter. Användning av profylax är beroende av behandlingsteamet, landet och urvalet patienter. Tandvård ger otvivelaktigt upphov till bakteriemi, men det sker i alla fall genom normala dagliga rutiner som tandborstning. Trots det rekommenderas antibiotika-profylax i samband med rutiner som orsakar riklig blödning, som sannolikt kommer att orsaka bakteriemi. Enligt American Heart Association är de generella riktlinjerna för antibiotika-profylax 2 g amoxicillin

»Endast nödvändig tandvård ges under de första sex månaderna efter en organtransplantation.«



»Patientens underliggande sjukdom och behandlingen av den kan orsaka orala symtom och komplicera behandlingen av munhåla och tänder.«

en timme före ingreppet. För patienter som är allergiska mot penicillin rekommenderas klindamycin 600 mg en timme före ingreppet.

Gingival hyperplasi, orsakad av medicin avsedd att förhindra avstöttningsreaktioner – speciellt ciklosporin – vilket förekommer hos 25–81 procent av organtransplanterade patienter, har diskuterats i detta sammanhang [16]. Omfattningen och svårighetsgraden av gingival hyperplasi sammanfaller signifikant med plasmakonzentrationen hos det aktuella läkemedlet. Risken för gingival hyperplasi ökar med nifedipin, vilket används för att behandla hypertension [17]. God munhygien och regelbunden parodontal behandling utgör grunden för prevention och behandling av gingival hyperplasi [5]. Makrolioder kan vara fördelaktiga i samband med klinisk behandling [18].

SLUTSATS

Evidensbaserade forskningsdata om orala manifestationer hos organtransplanterade patienter är sällsynta. Det mesta som är känt, är baserat på erfarenheter från ett litet antal patienter och på fallbeskrivningar. Men vad som är viktigt att komma ihåg när det gäller organtransplanterade patienter är att infektioner i munhåla och

tänder kan försämra sjukdomsutvecklingen och komplicera både behandlingen och prognosen för det transplanterade organet och patienten. Också dolda infektionshärdar i tänder och käkar måste diagnostiseras och behandlas noga innan patienterna sätts upp på en organtransplantationslista. Panoramatomografi av käkarna är nödvändig. Patientens underliggande sjukdom och behandlingen av den kan orsaka orala symtom och komplicera behandlingen av munhåla och tänder. Gingival hyperplasi orsakad av läkemedel avsedda att förhindra avstöttningsreaktioner kräver ofta kirurgisk behandling. Om orala problem uppstår hos organtransplanterade patienter bör kliniker för medicinsk tandvård (eller motsvarande) på regionsjukhus konsulteras och de svåraste fallen skickas dit för behandling.

ENGLISH SUMMARY

Organ transplant patients

Jukka H Meurman and Krister Höckerstedt

Tandläkartidningen 2012; 104 (1): 80–4

Organ transplant patients are a growing group of medically compromised patients who must receive life-long immunosuppressant treatment. However, the prognosis for these patients is excellent. For example, 5-year survival of liver transplant patients is 85 percent and their quality of life corresponds to that of the normal population. From the standpoint of dental health, it is essential to diagnose and properly treat all potential oral and dental infections in order to avoid systemic complications. Dental treatment of organ transplant patients often calls for hospital dentistry, and special treatment units need to be consulted. Maintaining good oral hygiene daily is extremely important for these patients.

Artikeln är översatt från engelska av Nordisk Översättergrupp, Köpenhamn.

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

REFERENSER

- Olczak-Kowalczyk D, Pawłowska J, Cukrowska B, Kluge P, Witkowska-Vogt E, Dzierzanowska-Fangrat K, Wrześnińska D, Smirska E, Grenda R. Local presence of cytomegalovirus and Candida species vs oral lesions in liver and kidney transplant recipients. *Ann Transplant* 2008; 13: 28–33.
- Dongari-Bagtzoglou A, Dwivedi P, Ioannidou E, Shaqman M, Hull D, Burleson J. Oral Candida infection and colonization in solid organ transplant recipients. *Oral Microbiol Immunol* 2009; 24: 249–54.
- Åberg F, Rissanen AM, Sintonen H, Roine RP, Höckerstedt K, Isoniemi H. Health-related quality of life and employment status of liver transplant patients. *Liver Transpl* 2009; 15: 64–72.
- Sheehy EC, Roberts GJ, Beighton D, O'Brien G. Oral health in children undergoing liver transplantation. *Int J Paediatr Dent* 2000; 10: 109–19.
- Lin YT, Yang FT. Gingival enlargement in children administered cyclosporine after liver transplantation. *J Periodontol* 2010; 81: 1250–5.
- Hosey MT, Gordon G, Kelly DA, Shaw L. Oral findings in children with liver transplants. *Int J Paediatr Dent* 1995; 5: 29–34.
- Aimetti M, Romano F, Priotto P, Debernardi C. Non-surgical periodontal therapy of cyclosporin A gingival overgrowth in organ transplant patients. Clinical results at 12 months. *Minerva Stomatol* 2005; 54: 311–9.
- Diaz-Ortiz ML, Micó-Llorens JM, Gargallo-Albiol J, Baliellas-Comellas C, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Dental health in liver transplant patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10: 72–6; 66–72.
- Paix O CG, Sekiguchi RT, Saraiva L, Pannuti CU, Silva HL, Medina-Pestana JO, Romito GA. Gingival overgrowth among patients medicated with cyclosporin a and tacrolimus undergoing renal transplantation: a prospective study. *J Periodontol* 2011; 82: 251–8.
- Oettinger-Barak O, Segal E, Machtei EE, Barak S, Baruch Y, Ish-Shalom S. Alveolar bone loss in liver transplantation patients: relationship with prolonged steroid treatment and parathyroid hormone levels. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 1039–45.
- Guggenheimer J, Eghtesad B, Close JM, Shay C, Fung JJ. Dental health status of liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2007; 13: 280–6.
- Niederhagen B, Wolff M, Appel T, von Lindern JJ, Bergé S. Location and sanitation of dental foci in liver transplantation. *Transpl Int* 2003; 16: 173–8.
- Åberg F, Mäkilä H, Höckerstedt K, Isoniemi H. Infectious complications more than 1 year after liver transplantation: A 3-decade nationwide experience. *Am J Transplant* 2011; 11: 287–95.
- Firriolo FJ. Dental management of patients with end-stage liver disease. *Dent Clin North Am* 2006; 50: 563–90.
- Lucas VS, Gafan G, Dewhurst S, Roberts GJ. Prevalence, intensity and nature of bacteraemia after toothbrushing. *J Dent Res* 2008; 36: 481–7.
- Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 217–23.
- O'Valle F, Mesa F, Aneiros J, Gomez-Morales M, Lucena MA, Ramirez C, et al. Gingival overgrowth induced by nifedipine and cyclosporin A. Clinical and morphometric study with image analysis. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 591–7.
- Condé SA, Aarestrup FM, Viera BJ, Bastos MG. Roxithromycin reduces cyclosporine-induced gingival hyperplasia in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2008; 40: 1435–8.