

Här presenteras den sjätte artikeln om dentala material.
Tidigare artiklar i serien har publicerats
i Tandläkartidningen nummer 4, 5, 7 och 10/2017.



Översikt. Del av artikelserien Dentala material.
Godkänd för publicering den 15 september 2016.
Artikeln är översatt från danska av Öresunds Översättningsbyrå, Lund.

Biologiska reaktioner på dentala material



Författare

Lars Björkman (bild), forskningsleder, med dr, Bivirkningsgruppen för odontologiska biomaterialer, Uni Research Helse, Uni Research, Bergen, Inst for klinisk odontologi, Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen, Norge.

E-post: Lars.Bjorkman@uni.no

Nils Roar Gjerdet, prof, dr odont, Inst for klinisk odontologi, Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen; NIOM – Nordisk Institutt for Odontologiske Materialer as, Oslo, Norge.



Tandrestaureringsmaterial innehåller en mängd ämnen med olika biologiska egenskaper. I munhålan utsätts de för mekanisk, kemisk, mikrobiell och enzymatisk påverkan, och substanser kan frisättas från materialen. Frisatta substanser kan medföra biologiska effekter i munslemhinnan eller absorberas och distribueras systemiskt och ge allmänna reaktioner. Patienter med reaktioner som antas vara relaterade till tandmaterial bör genomgå en systematisk utredning. Artikeln ger kliniska råd om hur risken för biverkningsreaktioner kan minimeras, samt om rapportering av reaktioner mot tandrestaureringsmaterial.

Tandrestaureringsmaterial hör till de mest använda artificiella materialen. Det handlar om allt från förebyggande material till material som används för omfattande restaureringar av tänder. De flesta i befolkningen kommer vid någon tidpunkt i livet att exponeras för dentala material i någon form.

Det finns ett mycket stort, men okänt, antal produkter från olika producenter på den europeiska marknaden. Alla tandrestaureringsmaterial klassificeras som medicinsk-teknisk utrustning enligt det aktuella europeiska direktivet (MDD 93/42/EEG), och de CE-märks i enlighet därmed.

CE-märkningen innebär att direktivets grundläggande krav är uppfyllda. Dessa krav är generella, till exempel att materialet ska lämpa sig för ändamålet och att det inte ska vara skadliga. Detta är procedurer som ligger i händerna på tillverkarna, och som kontrolleras av så kallade tekniska kontrollorgan, det

vill säga företag som är ackrediterade för just detta. Även om CE-märkningen inte säkerställer någon detaljerad odontologisk kvalitet, är det viktigt att märkningen innebär att tillverkarna görs ansvariga med avseende på oönskade händelser och kvalitetsproblem med materialen.

Hållbarhet och orsaker till revision av restaurationer är beroende av många faktorer, som biologiska och tekniska egenskaper och – inte minst – operatörs- och patientfaktorer. Tandfyllningsmaterial degraderas i munhålan i varierande grad. De substanser som frisätts kan orsaka biologiska effekter som senare kan leda till oönskade kliniska reaktioner, till exempel genom toxiska mekanismer, överkänslighetsreaktioner och allergi (figur 1).

Denna artikel handlar om biologiska egenskaper hos tandrestaureringsmaterial och deras eventuella kliniska betydelse baserat på information från laborieförsök (*in vitro*-studier) och observerade kliniska reaktioner. Potentiella biverkningsreaktioner på tandrestaureringsmaterial diskuteras med fokus på ämnen som kan antas utgöra primära riskfaktorer för materialreaktioner vid användning av materialet i fråga. Detta är ett resonemang som i princip kan omfatta alla artificiella biomaterial som används på människor.

FRISÄTTNING AV MATERIALSUBSTANSER

Dentala restaureringsmaterial utsätts för stora mekaniska, kemiska, mikrobiella och enzymatiska påverkningar vid klinisk användning.

Korrosion av metaller och keramer

Metaller och legeringar används mest till kronor och broar, samt till avtagbara protetiska konstruktioner. Metaller kan vara ädla, som de klassiska guldlegeringarna, eller oädla, varav kobolt-krom-legeringar sannolikt är de mest använda i dag. Alla metalliska legeringar avger metaller till omgivningen, antingen i jonform eller i partikelform [1–3]. Det gäller även metalliska ortodontiska material och metaller som används i samband med implantatbehandling. Även keramiska material avger substanser, men mängden bedöms vara låg [3, 4].

Frisättning av substanser från polymera material

Mekanismerna vid frisättning av substanser från polymera material är komplexa. Det kan handla om nedbrytning (degradering) av materialet eller diffusion och frisättning av icke-polymeriserade monomerer eller andra ämnen. Direkt efter att en ny plastfyllning har gjorts, kan monomerer från materialen påvisas i saliven, men efter en vecka är de inte längre detekterbara [5].

Enzymatisk nedbrytning

I saliven finns en rad enzymer som bland annat bidrar till matsmältningen och det antibakteriella försvaret. Salivesteraser har också en förmåga att klyva esterbindningar i polymerbaserade material. *In vitro*-studier har visat att human saliv har enzymaktivitet som kan bryta ned esterbindningar i bisfenol A glycidyl-metakrylat (BisGMA; figur II) och trietylen-glykol-dimetakrylat (TEGDMA), alltså monomerer som används i bindningar och komposit, och att human saliv bidrar till ökad degradering och frisättning av degraderingsprodukter från komposit [6].

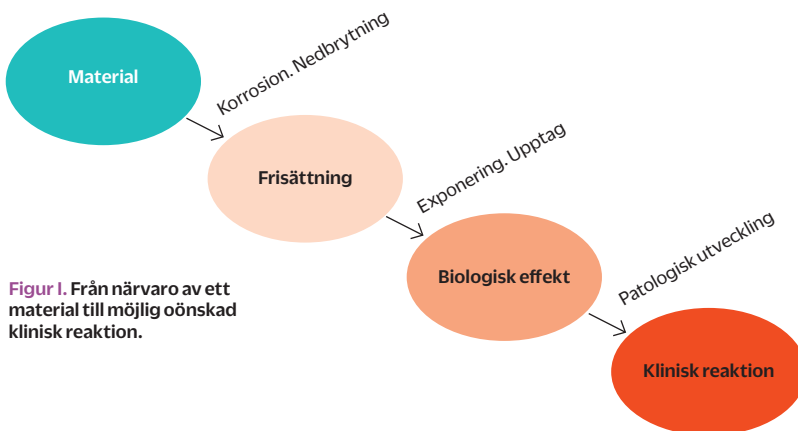
Mikrobiell nedbrytning och biodegradering

Förutom enzymer och vatten i saliv kommer material som används oralt att vara exponerat för mikroorganismer. Det orala mikrobiomet består av många bakteriella arter [7] som kan kolonisera restaureringsmaterial och bilda biofilm.

Det har rapporterats om bildning av tjockare biofilm på komposit och keramer än på glasjonomer *in situ* [8], och biofilm på komposit har bedömts ha högre vitalitet än biofilm på amalgamfyllningar [9]. Det har också konstaterats större mängd *Streptococcus mutans* på kompositfyllningar än på amalgam- och glasjonomerfyllningar [10] samt ökad andel kariesassocierade bakterier på kompositrestaurerade ytor än på icke-restaurerat dentin och emalj [11].

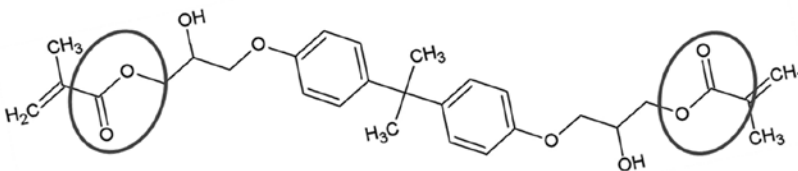
In vitro-studier har visat att biofilm på komposit kan leda till ökad degradering och yttråhet [12, 13]. Enzymer med esterasaktivitet som produceras av *S. mutans* har i detta sammanhang visat sig öka degraderingen hos adhesiver och komposit [14]. *In vitro*-studier indikerar också att biodegradering kan öka det bakteriella mikroläckaget i interfasen mellan dentin och

Biverkningssekvens



Figur I. Från närvaro av ett material till möjlig oönskad klinisk reaktion.

Bisfenol A Glycidyl-Metakrylat (Bis-GMA)



Figur II. Bis-GMA är exempel på en dimetakrylatmonomer som används i komposit och bonding. Cirkelarna anger esterbindningar, och var dessa kan degraderas genom närvaro av esteras (enzym) och vatten. Esterbindningen är även exponerad i polymeriserat tillstånd.

material [15]. Nedbrytningsprodukter från dentala monomerer har visat sig kunna påverka bland annat bakteriell tillväxt och genexpression [13, 16, 17]. Det har också rapporterats att eluater från samt monomerer använda i komposit leder till ökad produktion av icke vattenlösligt glukos, som är en extracellulär polysackarid knuten till bakteriens kariesfrämjande egenskaper hos *Streptococcus sobrinus* [18].

Det material som används vid en restaurering kan således, efter allt att döma, påverka dental biofilm genom att monomerer och nedbrytningsprodukter frisätts från komposit, antibakteriella produkter som kvicksilver och koppar frisätts från amalgam [19, 20] och fluor och aluminium från glasjonomerbaserade material [21].

Det har funnits indikationer på att restaureringsmaterial kan påverka den mikrobiella florans sammansättning vid sekundärkaries, eftersom man kunnat påvisa ett ökat antal mikroorganismer och större mikrobiell mångfald från sekundärkaries under kompositfyllningar än hos amalgamfyllningar [22]. En senare undersökning rapporterade däremot ingen signifikant skillnad i sammansättningen av

Författare

- **Jan Tore Samuelson**, seniorforsker, dr philos, NIOM – Nordisk Institutt for Odontologiske Materialer as, Oslo, Norge.
- Håkon Valen**, forsker, ph d, NIOM – Nordisk Institutt for Odontologiske Materialer as, Oslo, Norge.
- Torgils Lægneid**, førstemanuensis, ph d, Inst for klinisk odontologi, Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen, Norge.

Denna artikel är ursprungligen publicerad i Tandlägebladet 2016:11: 1010–1019.

”Dentalmaterial är i hög grad biokompatibla, och oönskade reaktioner (biverkningar) på dentalmaterial som används i enlighet med bruksanvisningen är sällsynta.”

den mikrobiella floran från sekundärkaries där man använt komposit respektive amalgam [23].

BASALA MEKANISMER FÖR BIOLOGISKA REAKTIONER

Interaktion med cellulära molekyler

Metakrylatmonomererna HEMA och TEGDMA, som ofta används i komposit och adhesiver och, när det gäller adhesiva material, även i resinmodifierad glasjonomer, hör till de mest undersökta i cellkultursystemen. Det har påvisats att monomererna binder till glutation (GSH) i celler relativt snabbt (minuter till timmar) efter exponering [24, 25]. En sådan reaktion är generellt detoxifierande och ger lägre reaktivitet hos det främmande ämnet och ökad vattenlöslighet (underlättar utsöndringen ur kroppen) [26]. Vid högre exponeringskoncentrationer kan dock underskott av GSH i exponerade celler störa cellernas redoxbalans. Vidare antar man att monomerernas cysteinreaktivitet inte är specifik för GSH, utan även förekommer för proteiner. Strukturella förändringar av kroppens proteiner till följd av en sådan protein-monomer-komplexbildning kan vara en förklaring till ämnas allergiska potential. Cystein och modifieringar av cystein i proteiner är viktiga för många proteiners funktion. Bindning av monomerer till cystein kan därför också ha andra effekter på levande celler än vad vi i dag känner till.

Det har antytts att metakrylater kan interagera med andra cellulära molekyler än proteiner och GSH, till exempel lipider och DNA [27, 28]. Det har påvisats att celler aktiverar DNA-skaderesponsmekanismer vid exponering för både HEMA och TEGDMA [29, 30]. I de flesta försök har man emellertid använt koncentrationer som är relativt höga jämfört med dem som mäts kliniskt. När det gäller användning av kliniskt mer relevanta koncentrationer föreligger inga undersökningar som gör att man säkert kan säga att metakrylaterna är gentoxiska.

Partiklar och nanopartiklar

Hur nedbrytningsprodukter från materialen påverkar levande celler är sparsamt undersökt. Detta gäller både de nämnda polymer- och monomernedbrytningsprodukterna och fyllningspartiklar som frisätts genom slitage, putsning och byte av komposit. De partiklar som används i materialen är av olika storlek, och de minsta är nanopartiklar (från 1 till 100 nanometer).

Inom partikelforskningen generellt ser man att

nanopartiklar kan ge andra biologiska effekter än större partiklar med samma kemiska sammansättning. Detta kan bland annat förklaras av att vissa barriärer, till exempel cellmembran, är mindre effektiva gentemot mindre partiklar. Kartläggningen av exponering för partiklar som frisätts från tandbehandlingsmaterial är bristfällig, både vad gäller mängd och karakterisering. En sådan kartläggning är dock viktig om man ska kunna upptäcka eventuell biverkningspotential.

Studier där man undersökt toxiciteten hos tandrestaureringsmaterial har i stort sett utförts på cellinjer som inte kan förväntas utgöra en tillräckligt representativ modell för en komplex multicellulär organism. Undersökta ämnen kan visa sig vara mer eller mindre skadliga i cellkulturer än i celler i kroppen. Resultaten måste därför tolkas med försiktighet när det gäller kliniska konsekvenser. Trots skillnader är *in vitro*-modeller ett viktigt verktyg för att identifiera möjliga molekylära interaktioner i celler, och de kan således fungera som en bra utgångspunkt vid riskbedömning.

KLINISKA BIOLOGISKA REAKTIONER

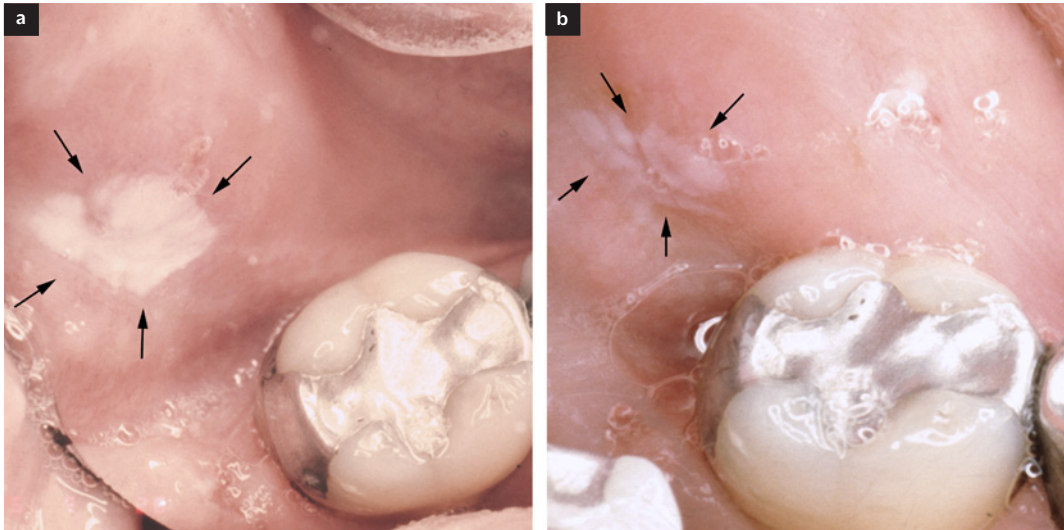
Dentalmaterial är i hög grad biokompatibla, och oönskade reaktioner (biverkningar) på dentalmaterial som används i enlighet med bruksanvisningen är sällsynta. Dock kan misstag förekomma, till exempel spill av bondingmaterial på gingiva. Det ökar risken för en oönskad reaktion. Sådana incidenter kan i teorin betraktas som avvikelser, men det är inte praktiskt möjligt att skilja mellan oönskade reaktioner som inträffat på grund av att bruksanvisningen inte följts, och sådana då materialet använts i enlighet med anvisningarna. Därför omfattas alla oönskade reaktioner på dentalmaterial hos patienter av begreppet ”biverkningar”.

Större epidemiologiska undersökningar om förekomst av biverkningar i samband med dentalmaterial saknas. Oönskade reaktioner mot olika typer av dentalmaterial uppskattas förekomma vid cirka 0,1 procent av alla behandlingar [31].

Kliniska manifestationer

Biverkningar från dentalmaterial kan kliniskt manifesteras sig som till exempel orala lichenoida kontaktlesioner, stomatit/mukositis, sårbildningar, ödem och rubor (figur III-IV). Symtomen kan till exempel vara smärta och sveda. Andra tecken och symptom kan vara urticaria och dermatit. Samtidigt kan man förmoda att en relativt stor andel av biverkningarna efter tandbehandling läker ut relativt snabbt och därmed aldrig observeras av den behandlande tandläkaren. Patienter kan också vara bekymrade för risken för biverkningar från ett bestämt material, och därmed kan oönskade reaktioner av subjektiv natur medieras. Sådana mekanismer tar vi inte upp i denna översikt.

En rad omständigheter krävs för att en klinisk re-



Figur III a–b. Lichenoid reaktion vid en buccal amalgamfyllning: Före byte (a) och tre veckor efter byte till glasjonercement (b). Reaktionen var knappt synlig efter cirka två månader.

aktion mot ett dentalmaterial ska uppstå. Materialet ska frisätta en eller flera substanser som kan tas upp i munslemhinna, mage/tarm eller lungor, och distribueras till celler där substansen ger en biologisk effekt. Vid tillräckligt hög dos kan en klinisk effekt observeras (figur I). Den kliniska effekten kan orsakas av toxiska mekanismer eller överkänslighetsreaktioner/allergi.

Toxiska och allergiska mekanismer

Exponering för toxiska ämnen ger – beroende av dos – toxiska effekter. I princip kan alla ämnen vara toxiska; det är bara frågan om dos (*”sola dosis facit venenum”*; Paracelsus, 1493–1541). Den toxiska effekten kan medieras av att ämnet binds till viktiga kemiska grupper i till exempel proteiner och på det sättet påverkar funktionen hos enzymer, membran, transportmekanismer och strukturella proteiner. Ämnen kan också generera fria radikaler eller påverka DNA och därmed vara mutagena.

Ett centralt begrepp inom toxikologin är sambandet mellan dos och respons. Generellt gäller att vid högre doser kommer fler personer i en exponerad grupp att uppvisa en viss effekt. Vid experimentella studier är det normalt att man försöker bestämma vilken dosnivå som är den högsta som kan administreras utan att det ger observerbara skadliga effekter (NOAEL = No Observed Adverse Effect Level).

Exponeringar kan vara akuta (det vill säga mindre än 14 dagar) eller kroniska (mer än ett år) [32], och effekter kan vara reversibla eller irreversibla. Det är svårare att påvisa negativa hälsoeffekter vid kronisk exponering än vid akuta exponeringar. Risken för att en toxisk effekt ska uppstå efter kronisk exponering anses vara proportionerlig mot den kumulativa dosen.

Exponeringsvägen har stor betydelse för vilka effekter som kan förväntas efter exponering för en



Figur IV. Sår i den marginella gingivan efter behandling med plastbaserad cement. Patienten var allergisk mot monomererna EGDMA och 2-HEMA. En samtidig toxisk reaktion mot akrylater kan inte uteslutas.

”Oönskade reaktioner mot olika typer av dentalmaterial uppskattas förekomma vid cirka 0,1 procent av alla behandlingar.”

toxisk substans. Exponeringen kan ske på flera sätt, och absorptionen kan variera betydligt beroende på om den sker via hud eller slemhinnor, efter nedsväljning eller efter inhalation. Dessutom kan individuella faktorer (till exempel ålder, kön, predisponerande faktorer och genetisk polymorfism) ha betydelse för effekten av ett toxiskt ämne efter upptag i kroppen. En generell regel för minimering av risken för toxiska effekter från dentalmaterial är att se till att exponeringen för skadliga ämnen är så liten som möjligt och att ta särskild hänsyn till sårbara grupper (till exempel gravida, barn, allergiker, individer med upprepade exponering). Vid val av material är

det relevant att fråga sig själv om det finns alternativa material, och man bör följa substitutionsprincipen, det vill säga att material med relativt hög risk för biverkningar ersätts med material med mindre risk.

Överkänslighetsreaktioner och allergi

Individer som är överkänsliga för ett ämne får reproducerbara ”tecken och symtom” vid exponering för doser som tolereras av friska individer utan denna överkänslighet. Överkänslighetsreaktioner som medieras via immunologiska mekanismer kallas allergiska reaktioner, och dessa kan vara antikroppsmedierade (till exempel via IgE eller IgG) eller cellmedierade [33]. Överkänslighetsreaktioner utan påvisbara immunologiska mekanismer kallas ”icke-allergisk överkänslighet”. Inflammation som beror på allergisk (eller icke-allergisk) överkänslighet kan resultera i ökad känslighet – hyperreaktivitet – och inflammationen kan förvärras av infektioner, irriteranter, fysisk ansträngning et cetera. [33].

Anafylaxi

Anafylaxi är en allvarlig och potentiellt livshotande systemisk överkänslighetsreaktion som kan karakteriseras av bland annat blodtrycksfall, kliande utslag, angioödem och andningssvårigheter. Vid anafylaxi frisätts inflammatoriska mediatorer (till exempel histamin) och cytokiner från mastceller och basofila granulocyter. Vid en allergisk anafylaxi har personen alltid exponerats för ämnet tidigare. Reaktionen medieras av en immunologisk mekanism, till exempel via IgE-, IgG- eller immunkomplex. Ett exempel på detta är födoämnesanafylaxi utlöst av jordnötter,

vilket är en IgE-medierad allergisk anafylaxi. När en anafylaktisk reaktion uppstår på grund av icke-immunologiska förhållanden kallas den ”icke-allergisk anafylaxi” [33]. Anafylaktiska reaktioner mot dentalmaterial har beskrivits i litteraturen. Till exempel kan formaldehyd som frisätts från rotfyllningsmaterial orsaka allvarliga anafylaktiska reaktioner [34].

Urticaria

Vid urticaria (”nässelfeber”) frisätts histamin från mastceller genom immunologiska eller icke-immunologiska mekanismer. De icke-immunologiska mekanismerna kan vara fysiska, till exempel beröring, tryck, friktion och vatten. Urticaria har beskrivits i förbindelse med behandling med fissurförsegling [35] och i förbindelse med rotbehandling med material som innehåller formaldehyd [34].

Kontaktdermatit

Dermatit är lokal inflammation i huden. Om tillståndet beror på immunologiska mekanismer kallas det allergisk kontaktdermatit. Orsaken kan exempelvis vara nickel, krom, kvicksilver, kolofonium och andra kemikalier med låg molekylvikt (så kallade haptener). I de fall då kontaktdermatit inte beror på någon immunologisk mekanism, används begreppet ”icke-allergisk kontaktdermatit” (eller ”irritativ kontaktdermatit”) [33]. Motsvarande begrepp bör användas om inflammation i mukosa (mukosit, allergisk kontaktmukosit, icke-allergisk kontaktmukosit/irritativ kontaktmukosit).

I tabell 1 finns exempel på materialkategorier, kritisk substans (frisatt substans, som kan antas utgöra

Tabell 1. Exempel på potentiella biverkningsreaktioner på dentalmaterial.

Material	Kritisk substans*	Exponering	Mekanismer	Exempel på kliniska manifestationer	Referenser
Polymerbaserade material (inklusive bondingmaterial och fissurförseglingsmaterial, cementeringsmaterial)	Metakrylater (monomerer)	Lokal (intraoral) Inhalation	Överkänslighet/allergi	Intraoral kontaktlesion Luftvägsreaktion Urticaria	[35, 48]
Temporär cement med eugenol	Eugenol	Lokal (intraoral)	Överkänslighet/allergi	Intraoral kontaktlesion	[49, 50]
Temporär cement med kolofonium	Kolofonium	Lokal (intraoral) Systemisk	Överkänslighet/allergi	Intraoral kontaktlesion Allergisk kontaktdermatit	[51]
Avtrycksmaterial (polyeter)	”Base paste component”	Lokal (intraoral)	Överkänslighet/allergi	Intraoral kontaktlesion	[52]
Kobolt-krom-legeringar	Kobolt	Lokal (intraoral)	Överkänslighet/allergi	Palmoplantar pustulös (PPP)	[53]
Guld- och palladiumlegeringar	Guld Palladium	Lokal (intraoral) Systemisk (upptagning via mage/tarm)	Överkänslighet/allergi	Oral lichenoid lesion Allergisk kontaktmukosit Allergisk kontaktdermatit	[54] [55] [46]
Amalgam	Kvicksilver	Lokal (intraoral) Systemisk (inhalation, upptagning via mage/tarm)	Överkänslighet/allergi Toxicitet	Oral lichenoid lesion Allergisk kontaktdermatit Luftvägsreaktion ”Mikromerkurialism”	[56] [57, 58] [59, 60]

*Frisatt substans som kan antas utgöra en primär risk för biverkningar.



Figur V a–b. Intraoral lichenoid kontaktreaktion vid en guldkrona som tillverkats fem år tidigare (a). Patienten hade också reaktioner vid höftpartiet (b). Fem månader efter att kronan tagits bort var reaktionen helt borta. Av dermatolog tolkades reaktionen som systemisk kontaktdermatit (så kallad "fjärreaktion") i förbindelse med guldallergi. (Anpassat efter [46], med tillstånd från förlaget.)

den primära risken för biverkningar av materialtypen), exponeringsväg, mekanismer och kliniska manifestationer vad gäller potentiella biverkningsreaktioner som kan tänkas uppstå i samband med tandbehandling. I tabellen hänvisas generellt till fallrapporter med beskrivningar av reaktioner där orsaken sannolikt har varit det misstänkta materialet. Bedömningen av samband mellan exponering och reaktion bygger på en sannolikhetsbedömning motsvarande den som görs vid biverkningar av läkemedel [36]. Exempel på problemställningar som kan vara aktuella:

- Har reaktionen beskrivits tidigare?
- Finns ett tidsmässigt samband?
- Minskar symtomen eller försvinner reaktionen om exponeringen upphör?
- Kan reaktionen vara en biverkan från något annat, till exempel läkemedel?
- Har patienten fått en liknande reaktion vid tidigare exponering?

Av naturliga orsaker är det sällan man kan testa om reaktionen upprepas vid förnyad exponering för det misstänkta tandrestaureringsmaterialet.

VAD GÖR MAN OM PATIENTEN REAGERAR MOT ETT MATERIAL?

Som kliniker kommer man med jämna mellanrum att få vara med om att patienten rapporterar om reaktioner efter att en tand har restaurerats med artificiellt material [37]. Det kan handla om lokala reaktioner som är topografiskt relaterade till den aktuella restaurationen, eller om mer generella reaktioner på längre avstånd från restaureringen (figur V). Man kan också skilja mellan den objektiva och identifierbara reaktionen å ena sidan, och den subjektiva och lite mer svårdiagnostiserade reaktionen å andra sidan. Det första tandläkaren måste göra i sådana fall är att försöka komma fram till om dentalmaterialet är den mest sannolika orsaken till reaktionen. Sam-

manfaller reaktionen med restaureringsproceduren i tid? Har patienten haft liknande reaktioner tidigare? Har patienten kända allergier som kan relateras till fyllningsmaterialet? Kan något av de ämnen som finns i materialet korsreagera med kända allergener? Det är välkänt att patienter med allergi mot palladium vanligtvis även reagerar mot nickel. Orsaken till detta är sannolikt en korsreaktion [38]. Kan lesionen relateras till andra orsaker, till exempel traumatisk lesion, pulpitsmärta eller andra former av hud- och slemhinneproblem?

Vidare bör man titta på om det är nödvändigt att ta bort den restaurering som antas vara orsak till symtomen. Om en kontaktlesion uppstått postoperativt och den kan få kontakt med restaureringen, är detta en indikation för att byta ut restaurationen mot ett alternativt material [39]. Om reaktionerna är mer allmänna och på längre avstånd från restaureringen, kan diagnostiken innebära större utmaningar. Eventuella allmänsjukdomar bör uteslutas som orsak innan ett byte inleds. I sådana fall bör man samarbeta med en läkare eller hudspecialist om den vidare diagnostiken [40].

Förebyggande av reaktioner: materialhantering

Vid kända allergier eller på förhand rapporterade reaktioner gentemot en eller flera beståndsdelar i ett restaurationsmaterial är det en bra försiktighetsprincip att undvika vidare användning av detta material på patienten i fråga.

Vid eventuell borttagning/bortborring av restaureringar frisätts många partiklar. Dessa kan både penetrera närliggande slemhinnor och inhaleras av patienten, och även operatören kan bli exponerad. Åtgärder som kan motverka detta är användning av kraftigt vattenspray på det roterande instrumentet samt användning av vakuumsug [40]. Även användning av kofferdam kan minimera exponeringen

”I Sverige rapporteras misstänka biverkningar till Läkemedelsverket.”

vid bortborrning av restaurationsmaterialet [41] (figur VI).

Vid framställning av polymerbaserade fyllningsmaterial bör varje kontakt undvikas mellan hud- och slemhinneytor och ohärdat material. Kofferdam är ett bra sätt att minimera risken för patienten i detta sammanhang. Förutom sin fuktkontrollerande funktion bidrar kofferdamduken till att hålla slemhinnan/tungan borta från operationsområdet. Latexfri kofferdamduk bör användas, så att man undviker reaktioner hos patienter med latexallergi.

Vidare kan en ofullständig härdning leda till läckage av opolymeriserade monomerer, och på så sätt fungera som grogrund för materialrelaterade reaktioner [42]. Att materialet härdar ordentligt är därför viktigt, samtidigt som man måste se till att de olika kompositkikten inte blir för tjocka. För konventionella ljushärdande kompositer är det rekommenderade härdjupet cirka 2 mm, medan det för så kallade bulk-fill-kompositer är 4–5 mm. All härdning på större djup är osäker vad gäller omsättningsgrad. Härdlampans effekt minskar betydligt med avståndet från ljuskällan, och denna effektförlust måste kompenseras med tid [43]. Det är viktigt med tillräcklig härdtid – minst den tid som producenten rekommenderar – men man måste samtidigt vara uppmärksam på risken för temperaturstigning vid användning av högeffektslampor [44].

Kunskap om materialet

När en patient får en materialrelaterad reaktion är det ofta nödvändigt att ta reda på vilka ämnen restaurationsmaterialet består av. Med gällande lagstiftning (tandfyllningsmaterial klassificeras som medicinteknisk produkt) är detta ingen enkel sak, eftersom tillverkarna formellt sett inte behöver ange alla relevanta substanser i produktdatablad, och dessa datablad dessutom kan vara oprecisa

[45]. Det mest naturliga är att kontakta producenten för att på så sätt få fram information. Hur denne förhåller sig till en sådan förfrågan varierar; seriösa producenter kännetecknas dock av att de är behjälpliga med svar på specifika frågor om sammansättning.

RAPPORTERING

I enlighet med grunden för CE-märkning är tillverkarna skyldiga att ta emot rapporter om oönskade händelser och biverkningar. Detta är dessvärre inte allmänt tillgänglig information, men under alla omständigheter bör man rapportera i högre grad än vad man gör i dag. Vid allvarliga händelser, som potentiellt hotar liv och hälsa, ska rapport också skickas till hälso- och sjukvårdsmyndigheterna. I Sverige rapporteras misstänka biverkningar till Läkemedelsverket (<https://lakemedelsverket.se>). I Danmark är det Lægemiddelstyrelsen som ska ta emot sådana rapporter. Det är värt att påpeka att de som ”måttillverkar” medicinsk utrustning, (tandtekniker och tandläkare med egna produktionssystem, till exempel fräsutrustning) är att betrakta som producenter.

Norge har sedan 1993 haft ett särskilt och producentoberoende nationellt rapporteringssystem för biologiska reaktioner på dentala material, och här tar man emot rapporter från hälso- och sjukvårdspersonal om observerade och misstänkta biverkningar av dentala material. Merparten av de reaktioner som rapporterats har inte kunnat verifieras genom exempelvis allergitest, borttagning av materialet och återexponering et cetera, men det räcker med en misstanke om att ett visst material har orsakat en reaktion. Longitudinella data visas i figur VII. Data för perioden 1993–2015 visar att andelen rapporter om amalgam har minskat betydligt sedan 1993, medan andelen rapporter om metaller och legeringar har ökat från cirka 10 procent 1993 till cirka 35 procent 2015. Denna ökning kan möjligtvis relateras till förbättrad diagnostik samt till den nya kunskapen om guldallergi, som framkommit under denna tidsperiod. Andelen rapporter relaterade till plastfyllningsmaterial och cement var cirka 30 procent 2015, och denna andel har inte ökat, trots att användningen av dessa materialtyper ökat under observationsperioden.

KLINISK BETYDELSE

Inom tandvården används många typer av material som kan frisätta substanser och i sällsynta fall orsaka oönskade biologiska reaktioner.

Reaktionerna kan vara lokala i munslemhinnan, eller allmänna, och förorsaka överkänslighetsreaktioner, allergiska reaktioner och eventuellt toxiska effekter. Allergisk kontaktmukositis kan uppstå hos patienter med allergi mot substanser som frisätts, till exempel guld från guldlegeringar och kvicksilver från amalgamfyllningar. Vid kontaktallergisk lesion i munslemhinnan (lichenoid kontaktlesion) är ett ut-



Figur VI. Borttagning av amalgamfyllning med höghastighetsborr, vakuumsug och kofferdamskydd.



byte av det material som orsakar reaktionen indicerat. Alla allvarliga reaktioner som till exempel har lett till, eller kunde ha lett till, allvarliga hälsoeffekter ska rapporteras till ansvariga myndigheter. Det är viktigt att alla typer av reaktioner rapporteras till tillverkaren eller importören, om möjligt även till producentberoende rapporteringssystem.

ENGLISH SUMMARY

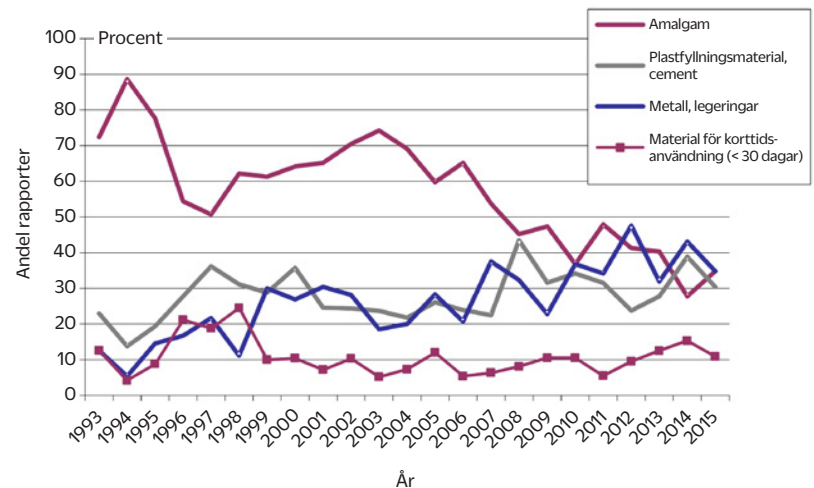
Dental restorative materials: Biological properties and their clinical implications

Lars Björkman, Nils Roar Gjerdet, Jan Tore Samuelsen, Håkon Valen and Torgils Lægveid
Tandläkartidningen 2017; 109 (11): 62–70

Dental restorative materials contain a large number of substances with different biological properties. In the oral cavity restorations are exposed to mechanical, chemical, microbial, and enzymatic influence, and consequently some of the substances can be released. Released substances can potentially cause biological effects in the oral mucosa, be absorbed and distributed systemically, and cause general reactions. In the present article biological mechanisms which may have importance for the release of substances from polymer based restorative materials, and the biological implications on the cellular level, are discussed. In addition, different mechanisms for clinical implications of the exposure to the released substances are discussed, with a focus on hypersensitivity, allergy and toxicity.

Patients with allegedly-related reactions to dental materials should be examined systematically.

Biverkningsrapporter 1993–2015



Figur VII. Andel rapporterade biverkningar för de olika typerna av angivna material. Källa: Bivirkningsgruppens årsrapport 2015 [47].

Allergic contact mucositis may appear in patients with previous allergies to gold and simultaneous exposure to dental gold alloys. Patients with contact allergic lesions in the oral mucosa (e.g. lichenoid contact lesions) should have the material causing the reaction replaced. Clinical advice regarding how the risk for adverse reactions to dental materials can be minimized is provided, as well as recommendations regarding reporting of adverse reactions. ●

Referenser

- Wataha JC, Nelson SK, Lockwood PE. Elemental release from dental casting alloys into biological media with and without protein. *Dent Mater* 2001;17: 409–14.
- Geurtsen W. Biocompatibility of dental casting alloys. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 71–84.
- Richardson GM, James KJ, Peters RE et al. Assessment of exposures and potential risks to the US adult population from the leaching of elements from gold and ceramic dental restorations. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2016; 26: 309–14.
- Anusavice KJ. Degradability of dental ceramics. *Adv Dent Res* 1992; 6: 82–9.
- Michelsen VB, Kopperud HB, Lygre GB et al. Detection and quantification of monomers in unstimulated whole saliva after treatment with resin-based composite fillings in vivo. *Eur J Oral Sci* 2012; 120: 89–95.
- Jaffer F, Finer Y, Santerre JP. Interactions between resin monomers and commercial composite resins with human saliva derived esterases. *Biomaterials* 2002; 23: 1707–19.
- Dewhirst FE, Chen T, Izard J et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol* 2010; 192: 5002–17.
- de Fucio SB, Puppini-Rontani RM, de Carvalho FG et al. Analyses of biofilms accumulated on dental restorative materials. *Am J Dent* 2009; 22: 131–6.
- Auschill TM, Arweiler NB, Brex M et al. The effect of dental restorative materials on dental biofilm. *Eur J Oral Sci* 2002; 110: 48–53.
- Svanberg M, Mjör IA, Ørstavik D. Mutans streptococci in plaque from margins of amalgam, composite, and glass-ionomer restorations. *J Dent Res* 1990; 69: 861–4.
- Thomas RZ, van der Mei HC, van der Veen MH et al. Bacterial composition and red fluorescence of plaque in relation to primary and secondary caries next to composite: an in situ study. *Oral Microbiol Immunol* 2008; 23: 7–13.
- Beyth N, Bahir R, Matalon S et al. Streptococcus mutans biofilm changes surface-topography of resin composites. *Dent Mater* 2008; 24: 732–6.
- Gregson KS, Shih H, Gregory RL. The impact of three strains of oral bacteria on the surface and mechanical properties of a dental resin material. *Clin Oral Invest* 2012; 16: 1095–103.
- Bourbia M, Ma D, Cvitkovitch DG et al. Cariogenic bacteria degrade dental resin composites and adhesives. *J Dent Res* 2013; 92: 989–94.
- Kermanshahi S, Santerre JP, Cvitkovitch DG et al. Biodegradation of resin-dentin interfaces increases bacterial microleakage. *J Dent Res* 2010; 89: 996–1001.
- Khalichi P, Cvitkovitch DG, Santerre JP. Effect of composite resin biodegradation products on oral streptococcal growth. *Biomaterials* 2004; 25: 5467–72.
- Khalichi P, Singh J, Cvitkovitch DG et al. The influence of triethylene glycol derived from dental composite resins on the regulation of Streptococcus mutans gene expression. *Biomaterials* 2009; 30: 452–9.
- Kawai K, Tsuchitani Y. Effects of resin composite components on glucosyltransferase of cariogenic bacterium. *J Biomed Mater Res* 2000; 51: 123–7.
- Ørstavik D. Antibacterial properties of and element release from some dental amalgams. *Acta Odontol Scand* 1985; 43: 231–9.
- Morrier JJ, Suchett-Kaye G, Nguyen D et al. Antimicrobial activity of amalgams, alloys and their elements and phases. *Dent Mater* 1998; 14: 150–7.
- Hayacibara MF, Rosa OP, Koo H et al. Effects of fluoride and aluminum from ionomeric materials on S. mutans biofilm. *J Dent Res* 2003; 82: 267–71.
- Splieth C, Bernhardt O, Heinrich A et al. Anaerobic microflora under Class I and Class II composite and amalgam restorations. *Quintessence Int* 2003;



Referenser

- 34: 497–503.
23. Mo SS, Bao W, Lai GY et al. The microfloral analysis of secondary caries biofilm around Class I and Class II composite and amalgam fillings. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 241.
24. Stanislawski L, Lefeuvre M, Bourd K et al. TEGDMA-induced toxicity in human fibroblasts is associated with early and drastic glutathione depletion with subsequent production of oxygen reactive species. *J Biomed Mater Res A* 2003; 66: 476–82.
25. Schweikl H, Hiller KA, Eckhardt A et al. Differential gene expression involved in oxidative stress response caused by triethylene glycol dimethacrylate. *Biomaterials* 2008; 29: 1377–87.
26. Parkinson A, Ogilvie BW. Biotransformation of Xenobiotics In: Casarett LJ, Doull J, Klaassen CD, eds. *Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008; 161–304.
27. Caughman GB, Schuster GS, Rueggeberg FA. Cell lipid alterations resulting from prolonged exposure to dimethylaminoethyl-methacrylate. *Clin Oral Investig* 1999; 3: 181–7.
28. Schweikl H, Schmalz G. Triethylene glycol dimethacrylate induces large deletions in the hprt gene of V79 cells. *Mutat Res* 1999; 438: 71–8.
29. Samuelsen JT, Holme JA, Becher R et al. HEMA reduces cell proliferation and induces apoptosis in vitro. *Dent Mater* 2008; 24: 134–40.
30. Eckhardt A, Gerstmayr N, Hiller KA et al. TEGDMA-induced oxidative DNA damage and activation of ATM and MAP kinases. *Biomaterials* 2009; 30: 2006–14.
31. Kallus T, Mjör IA. Incidence of adverse effects of dental materials. *Scand J Dent Res* 1991; 99: 236–40.
32. ATSDR. Glossary of Terms: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (Hämtad 2016 september). Tillgänglig från: URL: <http://www.atsdr.cdc.gov/glossary.html>
33. Johansson SG, Cardell LO, Foucard T et al. Reviderad, global nomenklatur för allergi. Entydiga termer skapar klarhet och undanröjer missförstånd. *Läkartidningen* 2006; 103: 379–83.
34. Braun JJ, Zana H, Purohit A et al. Anaphylactic reactions to formaldehyde in root canal sealant after endodontic treatment: four cases of anaphylactic shock and three of generalized urticaria. *Allergy* 2003; 58: 1210–5.
35. Hallström U. Adverse reaction to a fissure sealant: report of case. *ASDC J Dent Child* 1993; 60: 143–6.
36. Beermann B, Persson I. Läkemedelsbiverkningar. (Hämtad 2016 september). Tillgänglig från: URL: http://www.lakemedelsboken.se/kapitel/lakemedelsanvandning/lakemedelsbiverkningar.html#x3_117
37. Lygre GB, Gjerdet NR, Grønningseter AG et al. Reporting on adverse reactions to dental materials – intraoral observations at a clinical follow-up. *Community Dent Oral Epidemiol* 2003; 31: 200–6.
38. Hindsen M, Spiren A, Bruze M. Cross-reactivity between nickel and palladium demonstrated by systemic administration of nickel. *Contact Dermatitis* 2005; 53: 2–8.
39. Håheim LL, Dalen K, Eide R et al. Helseeffekt av å skifte ut amalgamfyllinger ved mistanke om plager eller helseskader fra amalgam. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2006; Rapport fra Kunnskapssenteret nr 10, 2006.
40. Helsedirektoratet. Retningslinjer for utredning og behandling ved mistanke om bivirkninger fra odontologiske biomaterialer (IS-1481). Oslo: Helsedirektoratet, 2008.
41. Berglund A, Molin M. Mercury levels in plasma and urine after removal of all amalgam restorations: the effect of using rubber dams. *Dent Mater* 1997; 13: 297–304.
42. Fan PL, Meyer DM. FDI report on adverse reactions to resin-based materials. *Int Dent J* 2007; 57: 9–12.
43. NIOM. Retningslinjer for lysharding i odontologi. *Nor Tannlegeforen Tid* 2014; 124: 910.
44. Price RB, Ferracane JL, Shortall AC. Light-Curing Units: A Review of What We Need to Know. *J Dent Res* 2015; 94: 1179–86.
45. Kanerva L, Henriks-Eckerman ML, Jolanki R et al. Plastics/acrylics: material safety data sheets need to be improved. *Clin Dermatol* 1997; 15: 533–46.
46. Vamnes JS, Morken T, Helland S et al. Dental gold alloys and contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 128–33.
47. Uni helse. Årsrapport 2015: Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer, Bergen: Uni Research, 2016 (hämtad 2016 september). Tillgänglig från: URL: http://uni.no/media/manual_upload/bivirkningsgruppen_arsr_2015.pdf
48. Moore MM, Burke FJ, Felix DH. Allergy to a common component of resin-bonding systems: a case report. *Dent Update* 2000; 27: 432–4.
49. Barkin ME, Boyd JP, Cohen S. Acute allergic reaction to eugenol. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 57: 441–2.
50. Sarrami N, Pemberton MN, Thornhill MH et al. Adverse reactions associated with the use of eugenol in dentistry. *Br Dent J* 2002; 193: 257–9.
51. Bruze M. Systemically induced contact dermatitis from dental resin. *Scand J Dent Res* 1994; 102: 376–8.
52. Mittermuller P, Szeimies RM, Landthaler M et al. A rare allergy to a polyether dental impression material. *Clin Oral Investig* 2012; 16: 1111–6.
53. Song H, Yin W, Ma Q. Allergic palmoplantar pustulosis caused by cobalt in cast dental crowns: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 111: e8–10.
54. Tinnereim HM, Lundekvam BF, Morken T et al. Allergic contact reactions to dental gold. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 288–9.
55. Garau V, Masala MG, Cortis MC et al. Contact stomatitis due to palladium in dental alloys: a clinical report. *J Prosthet Dent* 2005; 93: 318–20.
56. Issa Y, Brunton PA, Glenny 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.
57. McGivern B, Pemberton M, Theaker ED et al. Delayed and immediate hypersensitivity reactions associated with the use of amalgam. *Br Dent J* 2000; 188: 73–6.
58. Kal BI, Evcin O, Dundar N et al. An unusual case of immediate hypersensitivity reaction associated with an amalgam restoration. *Br Dent J* 2008; 205: 547–50.
59. Weidenhammer W, Bornschein S, Zilker T et al. Predictors of treatment outcomes after removal of amalgam fillings: associations between subjective symptoms, psychometric variables and mercury levels. *Community Dent Oral Epidemiol* 2010; 38: 180–9.
60. Langworth S, Strömberg R. A case of high mercury exposure from dental amalgam. *Eur J Oral Sci* 1996; 104: 320–1.

Delta i debatten i Tandläkartidningen!

hilda.zollitsch@tandlakartidningen.se

Tandläkar
tidningen