



Referentgranskad – accepterad
för publicering 24 maj 2023.

Artikain i tandvården

– nya rön visar på överlägsen bedövningspotential

I en artikel i *British Dental Journal* har nya evidensbaserade data rapporterats om artikains överlägsenhet i förhållande till lidokain. I detta referat av originalartikeln introduceras de nya rönen som kan tjäna som stöd inför val av anestesimedel vid tandvårdsprocedurer för patienter som är över fyra år gamla.**

I Sverige, liksom i flertalet länder, har lidokain utgjort en välbeprövad anestetika för invasiva tandvårdsprocedurer som det refererats till [1]. Av Läke-medelsverket godkända anestetika med adrenalin är Xylokain Dental (20 mg/ml + adrenalin 12,5 µg/ml, ampull 1,8 ml) samt gällande patienter > 4 år (20 kg) Septocaine (40 mg/ml + 5 µg/ml) och Septocaine Forte (40 mg/ml + 10 µg/ml, ampull 1,7 ml) [2, 3].

Indicier finns att svenska tandläkare i privat- och folktandvården alltmer frekvent prioriterar artikain före lidokain och prilokain. Det föranleder behovet att granska aktuella forskningsresultat om artikains anestetiska verkningsgrad och patientsäkerhet i jämförelse med övriga bedövningsmedel, framför allt lidokain. Av intresse är även att fastställa om nya forskningsrön finns beträffande artikains säkerhet och tillämpning för barnpatienten och den vuxna patienten.

Med detta som bakgrund utfördes en litteratursökning 2022 med sökmotorn PubMed om anestesimedel i tandvården. Sökningen resulterade i litteraturöversikten och metaanalysen "Articaine in dentistry: an overview of the evidence and meta-analysis of the latest randomised controlled trials on articaine safety and efficacy compared to lidocaine for routine dental treatment" av författarna Martin E, Nimmo A, Lee A och Jennings E, publicerad i *British Dental Journal* 2021 [4].

Syftet med följande referat är att introducera nya vetenskapliga rön som kan tjäna som stöd inför val av anestesimedel vid tandvårdsprocedurer.

MATERIAL OCH METODER

Författarna Martin E, Nimmo A, Lee A och Jennings E registrerade den tilltänkta systematiska översik-

ten och metaanalysen i databasen International prospective register of systematic reviews (PROSPERO) [4]. Data stipulerades om den studerade populationen (P), interventionen (I), jämförelse/Comparison (C) samt resultat/Outcome (O), enligt det obligatoriska PICO-protokollet. Därmed fastställdes att (P) ska inkludera samtliga förekommande studier med rutinmässiga tandvårdsbehandlingar, (I) ska inkludera samtliga rutinmässiga tandvårdsbehandlingar med 4 procent artikain, (C) ska inkludera samtliga rutinmässiga tandvårdsbehandlingar med 2 procent lidokain som jämförelse, (O) ska redovisa effekten och säkerheten av lokal/dental anestesi.

Inför litteratursökningen formulerade Martin E et al forskningsfrågan: Är artikain ett lika säkert och potent bedövningsmedel vid rutinmässiga tandvårdsprocedurer som nuvarande guldstandard lidokain? [4].

I litteraturöversikten ingick samtliga befintliga studier online, inklusive randomiserade kliniska studier (RCT) och översikter, enligt gällande PICO-protokoll fram till år 2020 [4]. Sökningen resulterade i 1 449 artiklar. Efter ett stegvist urval och tillämpning av inkluderings- respektive exkluderingsförfaranden samt bias- och riskutvärdering återstod tolv RCT-studier, utförda år 2004–2019, som fick ingå i metaanalysen. Samtliga artiklar behandlade artikains bedövningspotential i förhållande till lidokains. Sammantaget var antalet interventioner i dessa studier 922, representerade av 18–133 patienter i åldrarna 13–60 år [4].

De tolv RCT-studierna rapporterar data för åldrarna 13–60 år. Åtta av metaanalysens tolv artiklar redovisar om biverkningar för artikain och lidokain [4].



Författare

Larisa Krekmanova

(bilden till vän), universitetslektor, ötdl*.

E-post:

larisa.krekmanova

@odontologi.gu.se

Agneta Robertson

(bilden till hö), prof, ötdl*.

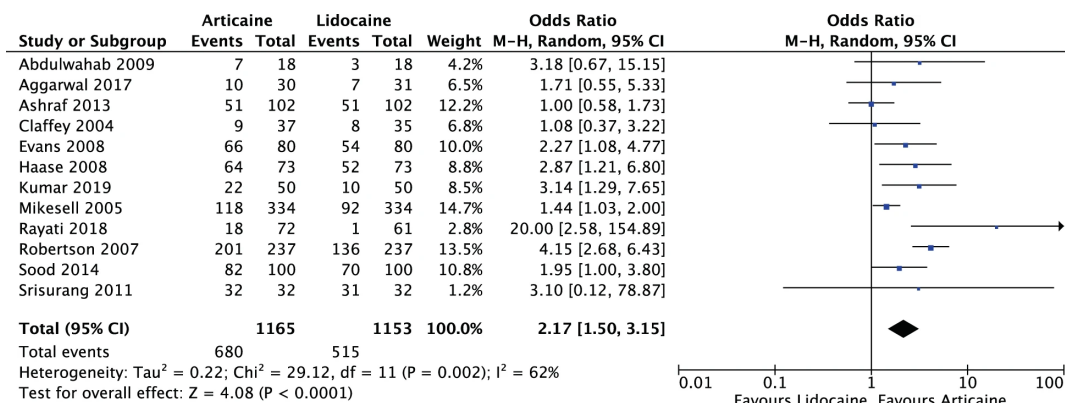
E-post:

agneta.robertson

@odontologi.gu.se

*Avd för pedodonti, Inst för odontologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, Göteborg.

**Martin E, Nimmo A, Lee A, Jennings E. Articaine in dentistry: an overview of the evidence and meta-analysis of the latest randomised controlled trials on articaine safety and efficacy compared to lidocaine for routine dental treatment. *BDJ* Open 2021 Jul 17; 7 (1): 27. doi: 10.1038/s41405-021-00082-5



Tabell 1. Artikain uppvisar 2,17 gånger större sannolikhet i jämförelse med lidokain att uppnå fullständig anestesi vid samtliga bedövningstekniker i överkäke/underkäke, Odds Ratio (OD) 2,17.

Källa: BDJ Open; Martin E et al [4]

Metaanalysernas innehåll

Metaanalyserna som utfördes på de tolv RCT-studierna gällde

- alla interventioner bestående av infiltrationer i maxillan och mandibeln samt mandibulära blockader
- alla studier med mandibulära interventioner: infiltrationer och blockader
- endast blockader i mandibeln
- endast infiltrationer i mandibeln
- endast infiltrationer i maxillan
- alla infiltrationer i maxillan och mandibeln
- preoperativt pulpastatus: icke symtomatiskt versus symtomatiskt
- studiedesign: parallell versus crossover.

Översikt

För resultat gällande åldrar < 13 år refererar författarna om artikains och lidokains säkerhet, verkningsgrad och biverkningar till resterande studier i översikten [4]. Således refereras bland annat till Tongs, 2018, metaanalys som uppvisar data för 333 barn i åldrarna 5–16 år [4, 5], Elheeny, 2020, en parallellt randomiserad kontrollstudie som uppvisar data för 184 barn i åldrarna 36–47 månader [4, 6] och Wright, 1989, gällande 211 barn i åldrarna 12–48 månader i en retrospektiv studie [4,7].

RESULTAT

Metaanalys

De tolv inkluderade artiklarna i metaanalysen uppvisade en medelhög till hög heterogenitet. Heterogenitet förklarades av olikheter i användningen av anestesi metod, anestesi mängd, lokalisering för anestesi: mandibel/maxilla, tandens symtomatiska/icke symtomatiska status samt studiedesign. De

metodiska skillnaderna i studieupplägg föranledde användningen av Mantel-Haenszels statistiska metod [4].

För den övergripande analysen av samtliga bedövningsinterventioner, i maxilla och mandibel, befanns odds ratio (OR) vara 2,17, med 95 procent konfidensintervall (CI): 1,50–3,15 (tabell 1). Därmed uppvisade artikain alltigenom 2,17 gånger större sannolikhet att uppnå anestesi i jämförelse med lidokain vid rutinmässiga tandvårdsprocedurer. Resultaten var signifikanta (P < 0,0001) [4].

Subgruppsanalys

Subgruppsanalyser visade följande:

- För mandibulära blockader OR: 1,50, 95 procent CI: 1,14–1,98. Artikain uppvisade 1,5 gånger större sannolikhet att uppnå anestesi i jämförelse med lidokain. Resultaten var signifikanta (P = 0,004) [4].
- För mandibulära infiltrationer: OR: 3,01, 95 procent CI: 1,31–6,94. Artikain uppvisade 3,01 gånger större sannolikhet att uppnå anestesi i jämförelse med lidokain. Resultaten var signifikanta (P = 0,010) [4].
- För maxillära infiltrationer: OR: 2,61, 95 procent CI: 1,49–4,57. Artikain uppvisade 2,61 gånger större sannolikhet att uppnå anestesi i jämförelse med lidokain. Resultaten var signifikanta (P = 0,0008) [4].
- För alla infiltrationer, maxillära och mandibulära: OR: 2,78, 95 procent CI: 1,61–4,79. Artikain uppvisade 2,78 gånger större sannolikhet att uppnå anestesi i jämförelse med lidokain. Resultaten var signifikanta (P = 0,0002) [4].
- För alla mandibulära interventioner: OR: 2,09, 95 procent CI: 1,33–3,29. Artikain uppvisade 2,09

”Indicier finns att svenska tandläkare i privat- och folktandvården alltmer frekvent prioriterar artikain före lidokain och prilokain.”



- gånger större sannolikhet att uppnå anestesi i jämförelse med lidokain. Resultaten var signifikanta ($P = 0,001$) [4].
- För alla maxilära interventioner (infiltrationer): OR: 2,61, 95 procent CI: 1,49–4,57. Artikain uppvisade 2,61 gånger större sannolikhet att uppnå anestesi i jämförelse med lidokain. Resultaten var signifikanta ($P = 0,0008$) [4].
- För preoperativt pulpastatus: symtomatiska tänder: OR: 1,89, 95 procent CI: 1,09–3,27. Artikain uppvisade 1,89 gånger större sannolikhet att uppnå anestesi i jämförelse med lidokain. Resultaten var signifikanta ($P = 0,02$) [4].
- För preoperativt pulpastatus: icke symtomatiska tänder: OR: 2,51, 95 procent CI: 1,47–4,34. Artikain uppvisade 2,51 gånger större sannolikhet att uppnå anestesi i jämförelse med lidokain. Resultaten var signifikanta ($P = 0,001$) [4].
- För studiedesign: parallella studier: OR: 1,95, 95 procent CI: 1,17–3,25. Artikain uppvisade 1,95 gånger större sannolikhet att uppnå anestesi i jämförelse med lidokain. Resultaten var signifikanta ($P = 0,010$) [4].
- För studiedesign: crossover-studier: OR: 2,45, 95 procent CI: 1,35–4,47. Artikain uppvisade 2,45 gånger större sannolikhet att uppnå anestesi i jämförelse med lidokain. Resultaten var signifikanta ($P = 0,003$) [4].

Metaanalys-biverkningar

Metaanalys-biverkningar för artikain och lidokain, 13–60 år:

- Åtta av metaanalysens tolv studier (13–60 år) rapporterade anestetiska bieffekter som övergående sidoeffekter för artikain och lidokain. Inga incidenser av parestesier påvisades [4].

Översikt

Artikains säkerhet, likvärdiga verkningsgrad och biverkningar för de yngsta åldrarna (12 månader–16 år):

- Tong och medförfattare, 2018, rapporterade om god säkerhet och verkningsgrad samt likvärdig förekomst av bieffekter för artikain och lidokain för barn 5–16 år gamla (Martin 2021, Tong 2018) [4, 5].
- Elheeny och medförfattare, 2020, rapporterade om god säkerhet och verkningsgrad för barn 36–47 månader gamla. Ingen statistisk skillnad påvisades gällande bieffekter för artikain och lidokain [4, 6].
- Wright och medförfattare, 1989, rapporterade om god säkerhet och verkningsgrad för barn 12–48 månader gamla. Inga bieffekter för artikain påvisades (Martin 2021, Wright 1989) [4, 7].

DISKUSSION

Forskningsresultat kan, tack vare global digitalisering, skyndsamt delas mellan länder, kliniker och tandläkare. 2021 publicerades översiktsartikeln och metaanalysen "Articaine in dentistry: an overview

of the evidence and metaanalysis of the latest randomised controlled trials on articaine safety and efficacy compared to lidocaine for routine dental treatment", som presenterade artikains överlägsna bedövningspotential i jämförelse med lidokains [4].

Martin E et al, 2021, redovisar nya rön som, rätt använda av tandläkare och tandhygienister, kan bidra till att minimera patienters smärtupplevelser. Metaanalysens data om artikains överlägsenhet gentemot lidokains gäller för åldrarna 13–60 år och inbegriper infiltrationer och blockader för över- och underkäke, både gällande symtomatiska samt icke symtomatiska tänder. I den medföljande översiktsdokumentationen, för all vetenskap publicerad fram till år 2020, redovisas artikains fördelar även gällande barn < 4 år [4–7]. Läkemedelsverkets beslut att artikain kan användas likvärdigt som lidokain på individer > 4 år är fastställt sedan 2000, en gräns som gäller vid dags datum [8].

Artikains farmakokinetiska egenskaper i förhållande till lidokains har varit kända i årtionden [9]. Liksom lidokain och prilokain är artikain en aminoamid, dock med den skillnaden att molekylens innehåller en tiofen-ring [10]. Denna kemiska egenskap innebär högre lipidlöslighet vilket möjliggör ett större volyminträde i neuronerna [10]. Detta ger vidare förutsättning för en högre bedövningspotential. Artikainmolekylen är i förhållande till lidokain även mindre, varför den penetrerar mjuk- och hårdvävnad lättare [10]. Därmed kan anestestillslaget få ett snabbare förlopp [10]. Metaboliseringen av artikain äger huvudsakligen rum i blodet, varvid substansen hydrolyseras till den inaktiva metaboliten artikainsyra. Resterande 10 procent av ämnesomsättningen sker i levern [10]. Lidokain, däremot, omsätts väsentligen i levern, varför halveringstiden är betydligt längre – 1,6 timmar. Halveringstiden för artikain, 20 minuter, innebär att risken för toxicitet genom överdosering minskar [10]. Yngre barns ytterligare snabba artikain-omsättning leder till mindre risk för toxicitet [10].

Den enskilde patientens fysiska och psykiska välmående gagnas av att tandvårdsprocedurer, invasiva liksom icke-invasiva, utförs så smärtfritt som möjligt, med bästa tillgängliga tekniker och material [11, 12]. Tack vare pågående forskning och en världsvid digitalisering ökar möjligheten för tandvården att efterleva etiska, humana samt yrkesmässiga krav i patientbehandlingen.

Behandlars goda intentioner till trots, är optimal lokal anestesi inte alltid enkelt att åstadkomma. Förutom optimalt val av anestesimedel är injektionstekniken också avgörande för patientens smärtupplevelse. För lyckat resultat behöver ibland diverse anestesitekniker kombineras [13]. En datorstyrd bedövningsteknik som tillförsäkrar en långsam och jämn injektion kan också optimera resultatet [14]. När endast periligamentell injektion kan appliceras är det dessutom möjligt att undvika mjukvävnads-

”Den enskilde patientens fysiska och psykiska välmående gagnas av att tandvårdsprocedurer utförs så smärtfritt som möjligt.”

bedövningen [14]. Periligamentell och datoriserad injektionsteknik kan vara särskilt betydelsefullt för de yngsta patienterna, som uppvisar störst risk för bitskador som komplikation [15].

En viktig slutsats av Martin E et al, 2021, är att anestetisk komplettering uppnår högre smärtlindring med artikain än med lidokain, oavsett vilket av dessa anestetika som lagts primärt [4].

Faktorer som triggar utvecklingen av tandvårdsrädsla hos barn och vuxna har visats kunna vara multipla, individuellt situationsberoende och genetiska [16]. Smärtsamma procedurer har dock kontinuerligt rapporterats orsaka tandvårdsrädsla oberoende av patienters ålder [16, 17].

En ytterligare studie från 2016 angående den vuxna svenska befolkningen visar att 19,1 procent anger någon form av tandvårdsrädsla [18]. Minskningen av andelen tandvårdsrädda under den studerade femtioårsperioden förklaras delvis med tandvårdens teknologiska framskridande. Övriga förklarande faktorer är sannolikt den förändrade, mer hänsynsfulla synen på patienten och dennes mer jämlika förhållande till tandläkaren i behandlingssituationen [18].

Artikains användning i tandvården har varierat över tid. Halling och medförfattare, 2021, visade att 2011–2017 täckte artikain 97 procent av marknaden i Tyskland [19]. Det finns dessvärre inga tillförlitliga jämförande data för svenska tandläkares användning av artikain.

I och med den samtida patientcenterade synen på etik, humanitet och jämlikhet har kravet på smärtfri behandling lyfts fram [12]. Den nya kunskapen om artikains överlägsenhet föreslås därför beaktas av tandläkare och tandhygienister [4].

”Smärtsamma procedurer har kontinuerligt rapporterats orsaka tandvårdsrädsla oberoende av patienters ålder.”

I Sverige intar Läkemedelsverket ett rigoröst förhållningssätt för läkemedelsanvändning på yngre barn där det bedöms att vetenskaplig kunskap inte hunnit dokumenteras i tillräckligt stor omfattning. Därmed gäller nationellt fortsatt fyraårsgräns vid administrering av artikain i tandvården [20].

Ampuller med artikain innehåller 1,7 ml i jämförelse med lidokainampuller som innehåller 1,8 ml.

KONKLUSION

- Artikain uppvisar större bedövningspotential vid rutinmässiga tandvårdsprocedurer i över- och underkäke, för infiltrations- och ledningsanestasier, jämfört med guldstandarder lidokain.
- Användning av artikain vid lokalanestesi visar likvärdig patientsäkerhet jämfört med lidokain.
- Artikain uppvisar en lägre toxicitet jämfört med lidokain.
- Läkemedelsverket i Sverige rekommenderar att artikains produktresumé följs. I denna framgår att barn < 4 år inte ska behandlas med artikain.

KLINISK RELEVANS

Rönen om artikains högre bedövningspotential samt lägre toxicitet, jämfört med lidokain, har en stor klinisk relevans. Val av anestetika bör planeras utifrån den enskilde patientens anamnes, tandvårdsprocedurernas beskaffenhet och längd, patientens kooperation och behandlarnas erfarenhet. ●

Referenser

- George G, Morgan A, Meechan J, Moles DR, Needleman I et al. Injectable local anaesthetic agents for dental anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10: 1–493.
- Läkemedelsverket. Produktresumé. 2023. Septocaine, Septocaine forte solution for injection SmPC_09001bee807a6e33.pdf.
- Läkemedelsverket. Produktresumé. 2023. Xylocain Dental Adrenalin solution for injection PRODUKTRESUME.pdf
- Martin E, Nimmo A, Lee A, Jennings E. Articaine in dentistry: an overview of the evidence and meta-analysis of the latest randomised controlled trials on articaine safety and efficacy compared to lidocaine for routine dental treatment. *BDJ Open* 2021 Jul 17; 7 (1): 27. doi: 10.1038/s41405-021-00082-5.
- Tong HJ, Alzahrani FS, Sim YF, Tahmassebi JF, Duggal M. Anaesthetic efficacy of articaine versus lidocaine in children's dentistry: a systematic review and meta-analysis. *Int J Paediatr Dent* 2018; 28: 347–60.
- Elheeny AAH. Articaine efficacy and safety in young children below the age of four years: An equivalent parallel randomized control trial. *Int J Paediatr Dent* 2020; 30: 547–55.
- Wright GZ, Weinberger SJ, Friedman CS, Plotzke OB. Use of articaine local anesthesia in children under 4 years of age – a retrospective report. *Anesth Prog* 1989; 36: 268–71.
- Läkemedelsverket. 2000. SEPTOCAINE 91-0801 SEPTOCAINE FORTE 97-069. pdf.
- Oertel R, Rahn R, Kirch W. Clinical pharmacokinetics of articaine. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33: 417–25.
- Yapp KE, Hopcraft MS, Parashos P. Articaine: a review of the literature. *Br Dent J* 2011; 210: 323–9.
- Tandvårdslagen. https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/tandvardslag-1985125_sfs-1985-125
- Brennan F, Carr D, Cousins M. Pain management: a fundamental human right. *Anesth Analg* 2007; 105: 205–21.
- Kühnisch J, Daubländer M, Klingberg G, Dougall A, Spyridonos Loizides M et al. Best clinical practice guidance for local analgesia in paediatric dentistry: an EAPD policy document. *Eur Arch Paediatr Dent* 2017; 18: 313–21.
- Clark TM, Yagiela JA. Advanced techniques and armamentarium for dental local anesthesia. *Dent Clin North Am* 2010; 54: 757–68.
- Versloot J, Veerkamp JS, Hoogstraten J. Computerized anesthesia delivery system vs. traditional syringe: comparing pain and pain-related behavior in children. *Eur J Oral Sci* 2005; 113: 488–93.
- Berggren U, Meynert G. Dental fear and avoidance: causes, symptoms, and consequences. *J Am Dent Assoc* 1984; 109: 247–51.
- Krekmanova L, Robertson A. Children's and adolescents' pain, discomfort, fear, cooperation, and parental presence during dental extractions. *Inter Ped Dent Open Acc J* 2020; 5: 389–94.
- Svensson L, Hakeberg M, Boman UW. Dental anxiety, concomitant factors and change in prevalence over 50 years. *Community Dent Health* 2016; 33: 121–6.
- Halling F, Neff A, Ziebart T. Local anesthetic usage among dentists: German and international data. *Anesth Prog* 2021; 68: 19–25.
- Läkemedelsverket. <https://www.lakemedelsverket.se/sv>