



Dato 25. juni 2013

Sagsnr. Klik og indsæt sagsnr.

mol

mol@dkma.dk

Til: Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse

Baggrundsnotat om undersøgelse af risiko for nerveskader.

Articain er et lokalbedøvelsesmiddel, der har været godkendt i Europa siden 1976, og som bruges i stor udstrækning over hele verden. Articain har været markedsført i Danmark siden år 2001. Der findes i dag 5 articainholdige lægemidler, som er markedsført på det danske marked – Septanest®, Septocaine®, Dentocaine®, Ubistesin® og Ubistesin Forte®.

Siden 2004 har der i Danmark verseret en faglig diskussion om, hvorvidt risikoen for nerveskader efter anvendelse af articain er større sammenlignet med andre lokalbedøvelsesmidler. Nedenfor følger en kort gennemgang af Sundhedsstyrelsens og Lægemiddelstyrelsens undersøgelser gennem årene.

Articain og risikoen for nerveskader har på dansk initiativ været drøftet i EU's bivirkningskomité i 2005 og 2006.

Bivirkningskomiteens konklusioner var at:

- Alle lokalbedøvelsesmidler kan forårsage nerveskade. Forekomsten af føleforstyrrelser forekommer tilsyneladende med lidt større hyppighed efter anvendelse af articain og prilocain. Set i forhold til antallet af behandlede patienter er føleforstyrrelserne imidlertid sjældent forekommende.
- Nerveskader kan have flere årsager
- Der er ikke umiddelbart behov for yderligere eksperimentelle undersøgelser eller kliniske forsøg
- Der bør gøres en indsats for yderligere at mindske forekomsten af nerveskader.

Konklusionen var dengang, at der ikke var afgørende ændringer i sikkerhedsprofilen for articain siden tidspunktet for påbegyndelse af markedsføringen. Der fandtes ikke grundlag for at ændre de gældende retningslinjer for anvendelse af articain som fremgik af produktresuméerne.

Bivirkningskomiteens vurdering var baseret på gennemgang af resultaterne af eksperimentelle studier og kliniske forsøg med raske og frivillige patienter. Endvidere blev samtlige bivirkningsrapporter, der var registreret på verdensplan, gennemgået. Bivirkningskomiteens gennemgang omfattede de almindeligste anvendte lokalbedøvelsesmidler.

Risikoen for nerveskader har senest været drøftet på EU-plan i 2009 i forbindelse med godkendelsen af to generiske lægemidler, der begge indeholder articain. Her var konklusionen blandt lægemiddelmyndighederne i EU, at der ikke var tilstrækkelig dokumentation for en

højere risiko for nerveskader ved anvendelse af articain sammenlignet med andre lokalbedøvelsesmidler.

Lægemiddelstyrelsen har foretaget flere tiltag for at klarlægge denne problemstilling. Styrelsen anmodede blandt andet indehaveren af markedsføringstilladelsen for Septocain® og Septanest® om at indsende ekstraordinære periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter (PSUR) i 2005 og 2011, samt om at opdatere sin risikostyringsplan i 2006. Derudover iværksatte Lægemiddelstyrelsen en undersøgelse i EU af odontologiske anvendte lokalbedøvelsesmidler med særlig fokus på nerveskader som følge af mandibularblokade. Det er en blokadeanæstesi, der hyppigst anvendes i underkæben, for at bedøve nervus mandibularis.

På baggrund af to danske artikler, der er offentliggjort af professor Søren Hillerup et. al i 2011, blev Septodont Spécialites anmodet om at indsende en ekstraordinær PSUR, der skulle dække perioden 9. maj 2009 til 15. oktober 2011. I den forbindelse blev Septodont Spécialites bedt om en evaluering af de samlede data med hensyn til rapporter og studier om nerveskader (paræstesi/hypæstesi), en opdatering af virksomhedens risikostyringsplan med henblik på at undgå nerveskader samt en evaluering af, om der er behov for ændringer i produktinformationerne for Septocaine® og Septanest®.

Septodont Spécialites indsendte den ekstraordinære PSUR i december 2011. I rapporten konkluderer virksomheden bl.a., at balancen mellem fordele og risici ved anvendelse af articain er uforandret, idet hverken litteraturen, prækliniske eller kliniske data har vist, at der er større risiko for nerveskader ved brug af articain end ved andre lokalbedøvelsesmidler. Virksomhedens analyse af data på verdensplan viser en mindre risiko for nerveskader end hidtil antaget. Derudover konkluderes det, at fordelingen af indberetninger er anderledes i Danmark end i resten af verden, idet frekvensen af bivirkningsindberetninger i organklassen ”symptomer fra nervesystemet” udgjorde 91% af alle bivirkningsindberetninger, mens den i resten af verden var 43%.

Rapporten indeholder ikke et entydigt svar på, om articain (4%) er mere neurotoksisk end andre lokalbedøvelsesmidler, der bliver markedsført i en 2% opløsning. Sundhedsstyrelsen har derfor foretaget en litteraturgennemgang, der viste følgende:

- Der findes omfattende litteratur og studier om emnet, men resultaterne er meget modstridende.
- Der findes to ”skoler” i forbindelse med denne problemstilling. På den ene side er der to forskergrupper (Hillerup et al., og Haas et al.), som gennemgående konkluderer, at der er en større risiko for nerveskader ved anvendelse af bedøvelsesmidler med en 4% koncentration (articain og prilocain) i forhold til bedøvelsesmidler med en 2% koncentration (for eksempel lidocain). Begge grupper har anvendt samme forsøgsopstilling, hvor de bruger antal bivirkningsindberetninger i forhold til eksponeringen. På den anden side findes der flere forskergrupper, som ikke har fundet den overnævnte sammenhæng mellem koncentration og nerveskader (Malmed, Werdehausen et al, Porgrel, Baroni et al, og flere).

Efter gennemgang af det samlede materiale er det Sundhedsstyrelsens vurdering, at baggrunden for den markant højere indberetningsfrekvens af nerveskader i Danmark i forhold til frekvensen i resten af verden, kan være en anden end selve bedøvelsesmidlet.

En forklaring kan være forskellige bedøvelsesmetoder. Septodont Spécialites oplyser i den ekstraordinære PSUR, at i de tilfælde hvor der sås nerveskader var den mest almindelige anvendte bedøvelsesmetode, en mandibularblokada, og den nerve der oftest blev påvirket var n.lingualis.

Der findes forskellige teknikker til at lægge denne type bedøvelse. De to mest udbredte metoder er den direkte metode og den indirekte metode. Den direkte metode anvendes i blandt andet USA, Australien, Tyskland og Sverige, hvorimod man i Danmark underviser i og mest anvender den indirekte metode.

Ved den indirekte metode indsættes nålen i et område hvor n.lingualis er rimelig overfladisk (superficialt) lokaliseret.

Man opnår hurtigere knoglekontakt ved den indirekte metode. Denne knoglekontakt kan medføre, at nålespidsen bøjes let. Denne let afbøjede nål kan ved den fortsatte bedøvelsesprocedure medføre blødtvævsskader i form af blødning, blodansamlinger eller arvævsdannelse. Der er en større risiko for blødtvævsskader ved anvendelse af den indirekte metode, da nålen flyttes ind over midtlinen for at bedøve n.alveolaris inferior. Denne bevægelse kan også resultere i blødning, blodansamling eller arvævsdannelse. På grundlag af overstående kan man derfor ikke udelukke, at der er en større risiko for blødtvævsskader med medfølgende blødninger, hematom eller arvævsdannelse ved den indirekte metode til lokalbedøvelse.

For at undersøge forholdene vedrørende bedøvelsesmetoden nærmere henvendte Sundhedsstyrelsen sig til to udenlandske eksperter. Disse blev anmodet om at vurdere muligheden for, om selve bedøvelsesmetoden også kunne være en medvirkende årsag til den højere frekvens af nerveskader i Danmark.

Begge eksperter konkluderede, at det ikke kunne udelukkes, at bedøvelsesmetoden også kan være en medvirkende årsag for nerveskader.

Sundhedsstyrelsens samlede konklusioner er følgende:

- Det er vigtigt at slå fast, at midlertidige nerveskader som følge af lokalbedøvelser forekommer sjældent, og at permanente nerveskader er ekstremt sjældent forekommende.
- Ved anvendelse af den indirekte mandibulare bedøvelsesmetode kan injektionsmetoden også være en medvirkende årsag til nerveskader - altså en mekanisk skade.
- Ifølge både litteraturen og eksperter er det svært at lokalisere det eksakte sted for indførelsen af nålen, da man følger de anatomiske strukturer. Det er dog meget vigtigt, at tandlægerne implementerer nogle risikominimerende tiltag for at reducere risikoen for nerveskader: Skift af nålen ved multiple injektioner hos samme patient, dosis bør ikke overstige den maksimale dosis som angivet i produktresumeeet og så vidt muligt at anvende den dosis, der er angivet i produktresumeeet, ved almindelige dentale indgreb.
- Sundhedsstyrelsen vil forsat nøje følge udviklingen på dette område.

Eftersom den samlede gennemgang viste, at bedøvelsesmetoden kan være en medvirkende årsag til nerveskader, valgte Sundhedsstyrelsen at formidle denne viden og resultaterne af undersøgelsen videre til den relevante gruppe interessenter. Sundhedsstyrelsen præsenterede resultaterne for Tandlægeforeningen ved et møde med formanden for Tandlægeforeningen Freddie Sloth-Lisbjerg og Tandlægeforeningens administrerende direktør Joakim Lilholt. Her blev det aftalt, at Sundhedsstyrelsen præsenterer fundene og konklusionerne i Tandlægebladet, jf. ovenfor. Samme brev til tandlægerne fra Sundhedsstyrelsen er publiceret i De Offentlige Tandlægers nyhedsavis.

Sundhedsstyrelsen mener, at det var relevant at målrette informationen til tandlægerne, der ordinerer og anvender articain til patienterne. Resultatet af undersøgelserne har ikke vist, at der var ændringer i lægemidlets risikoprofil, der skulle kommunikeres direkte til offentligheden.

Michala Oron Lexner