

**Hellevi Ruokonen***HLT, M.Sc. (Dental Sciences)**EHL, ylihammaslääkäri va.**HUS, Pää- ja kaulakeskus, Suu- ja leukasairaudet***Anna-Maija Matela***HLL, erikoistuva hammaslääkäri**HUS, Pää- ja kaulakeskus, Suu- ja leukasairaudet*

# Näin tunnistat suun limakalvon lääkehaitat

Lääkehaitta suun limakalvolla voi esiintyä muun muassa punoituksena, haavaumana tai ikenen liikakasvuna. Lääkeaine voi aiheuttaa myös vakavampia systeemireaktioita, joissa kivuliaat suun haavaumat ja yleistilan lasku vaativat lääkärin hoitoa. Hammaslääkärin on tärkeä tunnistaa suun limakalvon lääkehaitat, jotta potilaat saavat asianmukaisen jatkohoidon.

**L**ääkeaineiden haittavaikutukset suun limakalvoilla voivat syntyä lääkeaineen ja limakalvon suorasta kontaktista tai systeemitse verenkierron kautta. Monien lääkkeiden samanaikainen käyttö ja eri lääkeaineiden yhteisvaikutukset kuitenkin hankaloittavat limakalvomuutosten diagnostiikkaa.

Lääkeaineen aiheuttama haitta voi liittyä lääkkeen farmakologiseen vaikutukseen, jolloin se on ennustettavissa ja annosriippuvainen. Tästä esimerkkinä on mikrobilääkehoidon aiheuttama suun hiivasieni-infektio. Osaa haittavaikutuksista ei kuitenkaan voi johtaa lääkkeen tunnetuista farmakologisista vaikutuksista. Täl-

lainen on esimerkiksi immunologinen reaktio Stevens-Johnsonin oireyhtymässä.

Suun alueen lääkehaitta voi myös ilmaantua vasta pitkän ajan kuluttua lääkityksestä, jolloin hammaslääkärin on tärkeää tunnistaa esimerkiksi bisfosfonaattien ja denosumabin aiheuttama leukaluun osteonekroosi.

## **Immunosuppressiiviset lääkkeet altistavat hiivasienitulehdukselle**

Hiivasienitulehdus suussa voi esiintyä akuuttina joko sammaksena, vaaleana pseudomembranoottisena irtoavana pintana tai punoittavana erytematoottisena alueena. Krooninen hii-

## Lääkeaineiden haittavaikutukset suun limakalvoilla voivat syntyä lääkeaineen ja limakalvon suorasta kontaktista tai systeemiteitse verenkierron kautta.

vasienitulehdus ilmenee edellisten lisäksi hyperplastisena, nodulaarisena tai plakkimaisena. Pinnan rikkoutuessa syntyy suun kirvelyä ja aristusta.

Mikrobilääkehoito, inhaloitavat tai paikallisesti suun limakalvolla käytetyt kortikosteroidit ja suun kuivuutusta haittavaikutuksenaan aiheuttavat lääkkeet altistavat suun hiivasienitulehdukselle. Myös elinsiirtojen ja syöpähoitojen yhteydessä käytetyt immunosuppressiiviset lääkkeet lisäävät suun hiivasienitulehdusriskiä.

### Solunsalpaajat aiheuttavat haavaumia liikkuvan limakalvon alueelle

Suun limakalvon haavaumia voivat aiheuttaa paikallisesti käytettynä asetyylisalisyylihappo, kamferi ja nikotiini, jotka kuitenkin kaikki ovat

nykyisin harvinaisia limakalvomuo-  
tosten aiheuttajia. Immunosuppres-  
siivisista lääkeaineista metotreksaatti  
sekä syöpätautien hoidossa käytet-  
tävät solunsalpaajat voivat aiheuttaa  
haavaumia suun limakalvolle, tyypil-  
lisesti liikkuvan limakalvon alueella.  
Metotreksaatti yhdistettynä fooli-  
hapon puutostilaan lisää limakalvo-  
vaurioiden riskiä (kuva 1).

Limakalvohaavaumaan liittyy kipua ja  
elämänlaadun heikkenemistä, ja se al-  
tistaa limakalvolähtöisille infektioille.  
Limakalvovaurioiden paikallisia ris-  
kitekijöitä ovat huonosti sopivat ham-  
masproteesit, oikomiskojeet, huono  
omahoidon taso ja tupakointi.

Kemoterapian epäsuorana haittavaiku-  
tuksena potilaalle kehittyy herkästi se-  
kundäärinen suun sieni-infektio, ja al-  
tius virusinfektioille kasvaa (kuva 2).

Matala neutrofiilitaso hoidon alkaessa  
sekä vähentynyt syljeneritys ennakoivat  
haavauman kehittymistä. Tutki-  
muksissa on havaittu solunsalpaajien  
hidastavan syljeneritystä sekä  
muuttavan syljen koostumusta muun  
muassa pienentämällä syljen bikarbo-  
naattikonsentraatiota. Tämä heikentää  
syljen puskurikapasiteettia ja  
kykyä neutraloida ruokailun aikaan-  
saamaa happohyökkäystä.

### Hoida tulehdukset ennen ikenen liikakasvua aiheuttavien lääkkeiden aloitusta

Sydän- ja verisuonisairauksien ja  
etenkin kohonneen verenpaineen  
hoidossa käytettävät kalsiumkana-  
vansalpaajat sekä elinsiirtojen ja  
autoimmunisairauksien hoidossa  
käytettävä immunosuppressiivinen  
lääkeaine siklosporiini voivat



Kuva 1. Metotreksaatin aiheuttama haavauma kielen sivussa.



Kuva 2. Pään alueen solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttama mukosiitti.



*Kuva 3. Amlodipiini- ja siklosporiinihoidon aikana ilmaantunut ikenen liikakasvu munuaisensiirtopotilaalla.*



*Kuva 4. Kalsiumkanavansalpaaja felodipiinin ja puutteellisen suuhygienian aiheuttama laaja ikenen liikakasvu.*

aiheuttaa haittavaikutuksenaan ienhyperplasiaa eli ikenen liikakasvua (**kuvat 3 ja 4**). Liikakasvu hankaloittaa normaalia hampaiden puhdistamista, toimii plakkaa retentoivana tekijänä ja edesauttaa ientulehduksen syntymistä. Se ei itsessään aiheuta kipua, mutta sekundäärinen tulehdus voi olla kivulias. Myös epilepsialääkkeinä käytettyjen fenytoiinin ja natriumvalproaatin haittavaikutuksena on kuvattu ienhyperplasiaa (**taulukko 1**).

Hoitona on liikakasvun kirurginen poisto, hampaiden kiinnityskudosten hoito, omahoidon tehostaminen ja joskus lääkkeen vaihto. Ennen liika-

kasvua aiheuttavien lääkkeiden käytön aloittamista on syytä varmistaa, että potilaan hampaiden mahdolliset tulehdukset on hoidettu.

#### **Leukaluun osteonekroosi voi edetä alkuun oireettomana**

Leukaluun osteonekroosi eli luukuolio on suonensisäisesti annosteltavien bisfosfonaattien ja monoklonaalisen vasta-aineen, denosumabin, tunnettu haittavaikutus. Myös suun ja leukojen alueen laskimoepämuodostumien hoidossa käytetyn skleroterapian harvinaisena toksisena komplikaationa voi kehittyä leukojen osteonekroosi.

Leukaluun osteonekroosi ilmenee usein ensin suun haavaumana, johon liittyy kipua, tuntohäiriötä, turvotusta ja punoitusta (**kuva 5**). Potilas voi myös olla aluksi melko oireeton.

#### **Pitkän latenssijan vuoksi likenoidi lääkeainereaktio on vaikeaa yhdistää lääkkeeseen**

Iho- ja autoimmuunitautien kaltaiset reaktiot suun limakalvoilla voivat ilmentyä likenoidina reaktiona, leukoplakian kaltaisina vaaleina juosteina tai plakkeina tai lupus erythematosuksen kaltaisena muutoksena. Ne voivat myös muistuttaa ihon ja suun

*Taulukko 1. Ikenen liikakasvua aiheuttavia lääkkeitä.*

Kalsiumkanavansalpaajat	Muita
Diltiatseemi	Siklosporiini
Verapamiili	Fenytoiini
Dihydropyridiini johdannaiset	Valproiinihappo
Nifedipiini	
Felodipiini	
Amlodipiini	
Nisoldipiini	
Isradipiini	
Nivaldipiini	

*Kuva 5. Skleroterapian komplikaationa kehittynyt suulaen osteonekroosi.*



Taulukko 2. Likenoideja reaktioita aiheuttavia lääkeaineita.

limakalvojen autoimmuunirakkulatauteja, kuten pemfigoidia, pemfigusta tai erythema multiformea.

Likenoidi suun limakalvomuutos on punajäkälän kaltainen muutos, joka ilmenee verkkomaisina vaaleina juosteina, punoittavana atrofisena leesionä tai erosiivisena muutoksena, jossa mukana on haavapinta. Punajäkälästä poiketen likenoidi lääkeainereaktio on yleensä toispuolinen ja epäsymmetrinen.

Likenoidi lääkeainereaktio voi ilmaantua muutamassa viikossa lääkityksen aloittamisesta, mutta latenssiaika saattaa olla jopa vuosia, jolloin reaktiota voi olla vaikea yhdistää lääkkeeseen. Muutos häviää hitaasti lääkityksen loputtua, jopa vasta kuukausien kuluttua. Yleisimmin likenoidiin reaktioon liitettyjä lääkeaineita ovat verenpaine- ja tulehduskipulääkkeet (taulukko 2).

Lääkeaineen lisäksi suun likenoidin muutoksen voi aiheuttaa suun limakalvolla amalgaami tai muu hammashoidossa käytettävä materiaali (kromi, koboltti, kulta). Tällöin kyseessä on kontaktiallergia.

### Diagnoosin jäljille voi päästä tyypillisten iho-oireiden avulla

Erythema multiforme (EM) on harvinainen, akuutti ihon ja limakalvojen oireyhtymä. Tautia tavataan nuorilla terveillä aikuisilla, ja noin puolella potilaista on voitu tunnistaa jokin taudille altistava tekijä, yleisimmin infektio tai lääkeaine. EM minorissa muutoksia on vain iholla, EM majorissa myös limakalvoilla.

Tyypillinen ihomuutos on hyvin rajoittuva, kokardimainen leesio raajojen ja kasvojen alueella (kuva 6). Suun limakalvolla tavataan eriasteisia rakkuloita sekä haavaumia ja huulien alueella rupimuodostumaa.

Lääkeryhmä	Lääkeaine
Verenpaine­lääkkeet	ACE:n estäjät Beetasalpaajat Kalsiumkanavan salpaajat Metyylidopa Tiatsididiureetit Loop-diureetit
Diabetes­lääkkeet	Klooripropamidi Tolbutamidi
Tulehduskipulääkkeet	Ibuprofeeni Naprokseeni Fenyylibutatsoni
Malaria­lääkkeet	Klorokiini Pyrimetamiini Levamisoli
Reumalääkkeet	Kulta Penisillamiini
Kihtilääke	Allopurinoli
Mikro­bilääkkeet	Tetrasykliini Ketokonatsoli Dapsoni Streptomysiini
Psy­yken­lääkkeet, keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet	Litium Loratsepaami Trisykliset antidepressantit Karbamatsepiini Fentiatsiinit
HIV-lääkkeet	Antiretroviraalit

Kuva 6. Erythema multiformen kokardimainen ihomuutos, jossa näkyy renkaita sisäkkäin.



## Ennen immunosuppressiivisten ja syövän lääkahoitojen aloittamista potilaan suun ja hampaiden infektiot tulee hoitaa.

Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) sekä toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ovat harvinaisia mutta vakavia lääkeainereaktioita, joissa on EM:n kaltaisia limakalvomuutoksia ja oireita ja joihin liittyy 10–30 %:n kuolleisuus (kuva 7). Lääkeaineista sulfonamidien, penisilliinien, amoksisilliinin, kefalosporiinien, fenytoiinin, karbamatsepiinin, valproaatin ja tulehduskipulääkkeiden käyttöön on yhdistetty harvinaisena haittavai-

kutuksena SJS tai TEN. Tila edellyttää aiheuttajaksi epäillyn lääkityksen välitöntä lopettamista ja päivystyksellistä sairaalahoitoa tarpeen arviointia.

### Hyvä hammashoito voi ehkäistä suun alueen lääkehaittoja

Ennen immunosuppressiivisten ja syövän lääkahoitojen aloittamista potilaan suun ja hampaiden infektiot tulee hoitaa. Kalsiumkanavansalpaajia verenpainelääkkeinä käytettäessä potilaan tulee käydä säännöllisesti hammashoidossa, jotta mahdolliseen ikenen liikakasvuun voidaan puuttua ajoissa.

Vaikeiden suun limakalvojen lääke-reaktioiden diagnostiikasta ja hoidosta vastaavat yhteistyössä hammaslääkäri sekä ihotauti-, korva- ja/tai sisätautilääkäri. ●



Kuva 7. Stevens-Johnsonin syndroomaanliittyvät kivuliaat, fibrinipeitteiset suun haavaumat.

## KIRJALLISUUTTA

- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255–9.
- Kellokoski J, Niskanen L. Lääkkeen aiheuttama leukaluun osteonekroosi. *Sic!* 2014; 4(2): 46–9.
- Lehtinen H, ym. Erythema exudativum multiforme and Stevens-Johnson syndrome. A retrospective study. *Proc Finn Dent Soc* 1986; 82: 119–26.
- Ozcelik O, ym. The effects of anabolic androgenic steroid abuse on gingival tissues. *J Periodontol* 2006; 77: 1104–9.
- Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003; 139: 683–93.
- Rice PJ, Hamburger J. Oral lichenoid drug eruptions: their recognition and management. *Dent Update* 2002; 29: 442–7.
- Richardson R, Anttila VJ. Suun hiivainfektioiden diagnostiikka ja hoitoperiaatteet. *Duodecim* 2010; 126: 174–80.
- Ruokonen H. Oral erythema multiforme a clinical, histopathological, electron microscopic and immunohistochemical study. Väitöskirja. Helsingin yliopisto 1993.
- Ruokonen H, ym. Factors influencing the recurrence of erythema multiforme. *Proc Finn Dent Soc* 1988; 84: 167–74.
- Serrano-Sanchez P, ym. Drug-induced oral lichenoid reactions. A literature review. *J Clin Exp Dent* 2010; 2: e71–5.
- Ventä I, ym. Suun sieni-infektiot. *Duodecim* 2001; 117: 369–79.

