



**Nr 4, 1994**

**Tandblekningsprodukter  
innehållande  
peroxider**

**Maj 1994**

# Innehåll

<b>INLEDNING</b> .....	1
<b>REGLERING I OLIKA LÄNDER</b> .....	1
Sverige .....	1
EG .....	1
USA .....	2
<b>TANDBLEKNINGSPRODUKTER I SVERIGE</b> .....	3
<del><b>KÄNDA BIVERKNINGAR AV TANDBLEKNINGSPRODUKTER</b> .....</del>	<del>4</del>
<b>TOXIKOLOGISKA STUDIER PÅ TANDBLEKNINGSPRODUKTER</b> .....	4
<b>SKADLIGA EFFEKTER AV VÄTEPEROXID</b> .....	5
Allmänt .....	5
Oral administrering .....	5
Hudapplikation .....	6
<b>SKADLIGA EFFEKTER AV KARBAMIDPEROXID</b> .....	6
<b>SAMMANFATTNING OCH SLUTSATS</b> .....	7
<b>REFERENSER</b> .....	8

## INLEDNING

Under de senaste åren har flera tandblekningsprodukter kommit ut på marknaden. Produkterna kan användas både hos tandläkare eller av den enskilde konsumenten. Gemensamt för de flesta produkter är att de använder väteperoxid eller en väteperoxidfrisättande substans som blekande ämne. Syftet med föreliggande rapport är att klargöra vilka bestämmelser som finns och i vad mån produkterna kan vara skadliga att använda.

## REGLERING I OLIKA LÄNDER

### Sverige

Produkter som har till syfte att påverka utseendet hos en kroppsdel efter yttre behandling, t ex blekning av tänder, definieras som en kosmetisk/hygienisk produkt (KoH). Produkterna regleras därför av Lagen om kemiska produkter (SFS 1985:426), förordning om kosmetiska och hygieniska produkter (SFS 1993:1283) och de föreskrifter som Läkemedelsverket utger (LVFS 1990:55, 1993:2, 1993:3, 1993:15). I dessa regelverk ställs bl a krav på att riskerna med KoH skall vara tillräckligt utredda och att ansvaret för detta åligger tillverkare/importör i Sverige. Bestämmelserna gäller för produkter som används av såväl privatpersoner som yrkesutövare.

Frågan har väckts om blekmedel för tänder skulle vara läkemedel. För att en produkt skall regleras som ett läkemedel skall den behandla, förebygga, lindra eller bota en sjukdom, vilket inte överensstämmer med de flesta fall av tandblekning. Frågan har gått till Socialstyrelsens PTP-enhet, som bl a ansvarar för tandvård, och deras tandläkarkonsult. Denne anser inte att tandblekningsprodukter behandlar något sjukdomstillstånd, även om det psykiska tillståndet kan förbättras om patienten är deprimerad över sina missfärgade tänder (Socialstyrelsen 1993).

Tidigare fanns inga speciella bestämmelser som reglerade användningen av tandblekningsmedel med väteperoxid eller karbamidperoxid. Från och med den 1 juli 1993 började Läkemedelsverkets föreskrift om förbud och begränsningar för vissa ämnen att ingå i kosmetiska och hygieniska produkter (LVFS 1993:2) gälla. I föreskriften stadgas att väteperoxid och väteperoxidfrisättare inte får förekomma i munhygienprodukter i en koncentration som är högre än 0,1 %, vilket det gör i tandblekningsprodukter. I konsumentledet får dock slutförsäljning av produkter innehållande karbamidperoxid och andra väteperoxidfrisättare med högre koncentration ske till den 1 juli 1994.

### EG

I EG:s gemensamma kosmetikadirektiv (EEC Cosmetic Directive 76/768/EC) finns samma definition på kosmetika som i Sverige. Enligt direktivet tillåts väteperoxid endast ingå i hårvårdsprodukter i en halt om max 12 %, i hudvårdsprodukter i en halt om max 4 % och i nagelhårdare i en halt om max 2 %. På förslag från Storbritannien har rubriken på begränsningen ändrats till "väteperoxid och väteperoxidfrisättare". Dessa regler har trätt ikraft den 1 juli 1993 i grossistled och kommer att träda ikraft i konsumentled från den 1 juli 1994. Dock kommer munhygienprodukter med väteperoxid där koncentrationen är mindre än 0,1 % att vara tillåtna. Vid förfrågan till EG--

kommissionen har bekräftats att väteperoxid inte är tillåtet för användning i tandblekningsprodukter. Bestämmelserna inom EG är alltså de samma som infördes i Sverige 1993.

Anledningen till begränsningarna av väteperoxid och väteperoxidfrisättare i kosmetiska produkter är att väteperoxid har genotoxiska egenskaper; i in vitro tester har substansen visats orsaka såväl genmutationer som kromosomskador. Endast begränsade uppgifter finns tillgängliga avseende en direkt tumörframkallande verkan. Tillförsel via dricksvatten till möss har emellertid orsakat tarmtumörer.

EG-kommissionen har också bekräftat att nämnda begränsningar även gäller för produkter som tandläkare använder. På frågan om någon speciell utvärdering gjorts av tandläkarnas användning av blekmedel hänvisas till en rapport från Storbritannien. Denna konstaterar endast att tandblekning använts emellanåt under flera år. I allmänhet har en eller två tänder behandlats av tandläkaren på dennes praktik. Behandlingen har skett under strikt kontroll vilket innebär isolering av den berörda tanden.

Frågan har också väckts om produkterna som hanteras av tandläkarna i motsats till konsumentprodukterna skulle betecknas som medicin-tekniska produkter inom EG. Kommissionen har haft ståndpunkten att även tandläkarnas tandblekningsmedel skall betraktas som kosmetika; medlen skall således inte omfattas av direktivet för medicin-tekniska produkter (SDF 1993).

## USA

I USA används en bredare definition på läkemedel. Som läkemedel räknas också en produkt som ändrar struktur eller funktion hos kroppen. Som kosmetiska produkter räknas bara produkter som ändrar eller gynnar utseendet. Detta gjorde att FDA 1991 bedömde att tandblekningsmedel ändrar strukturen hos en kroppsdel och krävde av företagen att få dokumentation om både effektivitet och säkerhet för dessa produkter liknande den som krävs för läkemedel. Företagen har senare argumenterat för att produkterna är att anse som kosmetika och inte läkemedel, eftersom de inte marknadsförs mot några sjukdomstillstånd eller påstår sig ändra struktur eller funktion hos kroppen. Enligt uppgift har berörda företag tillsammans skickat in säkerhetsdata till FDA. Myndigheten uppger att utredning pågår rörande säkerheten av tandblekningsprodukter och att inget officiellt material finns ännu tillgängligt (FDA 1993).

Tandläkarnas yrkesmässiga användning av tandblekningsmedel regleras av bestämmelser om "Practice of Medicine" och inte av bestämmelserna om läkemedel.

I USA pågår också en genomgång av s k OTC-produkter. I "Tentative final monograph for OTC oral health care drug products" 1988 listades väteperoxid upp till 3 % som säker för "oral wound cleanser and debrising agents". Denna värdering måste dock anses gälla enbart vid kortvarig enstaka behandling.

## TANDBLEKNINGSPRODUKTER I SVERIGE

Produkterna salufördes både till eller genom tandläkare och direkt till konsumenter i butiker eller via postorder. Under de senaste åren har flera översikter om tandblekningsmetoder publicerats (Adept Report 1991, Haywood 1992, Powell 1991, Yarborough 1991). För en noggrannare genomgång om dessa metoder och deras effektivitet hänvisas till nämnda arbeten.

Produkterna på den svenska marknaden innehöll i allmänhet 3 % väteperoxid eller 10 % karbamidperoxid (som innehåller 34-35 % väteperoxid) som blekande substans.

Behandling kan utföras på följande olika sätt.

*Konsumentprodukter.* Appliceras på tandytorna, eventuellt skyddas intilliggande slemhinnor genom att man håller bort läpparna med bomullstussar.

*Produkter efter tandläkarrekommendation.* Tandläkaren tillverkar en skena som formas efter patientens tänder. Blekningsprodukten placeras i denna som delvis hindrar kontakt med intilliggande slemhinnor. Metoden kallas ofta "Night guard".

*Produkter som används hos tandläkare.* Tandläkaren skyddar intilliggande slemhinnor med kofferdam och applicerar blekningsmedlet på tandytorna. Metoden betecknas ofta "In office".

Under det senaste året har Läkemedelsverket från olika håll fått vetskap om att följande produkter troligen fanns på marknaden före den 1 juli 1993.

Namn	Imp/tillv/försälj	Info	Innehåll
Dentamin	Intergraze	konsumentprod en tub gel	karbamidperoxid 10 %
Magic White	Odox Investments AB	konsumentprod 3-steps-behandling 1. conditioning rinse 2. whitening gel 3. tooth polish	2. bl a väteperoxid
Instant White	Instant White Svenska AB	konsumentprod 3-steps-behandling 1. neutraliserar 2. bleker 3. tillför pigment	2 bl a väteperoxid
White wand	Nya Scan Trend AB	3 steg 1. conditioning pre-rinse 2. oxygenation gel (disclosure gel) 3. polish	
Opalescence	Åhrén Dental Consult AB	hemma i skena efter tandläkarråd	karbamidperoxid 10 %

Namn	Imp/tillv/försälj	Info	Innehåll
Karbamidperoxid gel 10 %	Apoteksbolaget AB	till tandläkare	karbamidperoxid 10 karbomer 940 0.25 trietanolamin 0.6 glycerol ad 100 g
1. B V bleaching vital 2. B N V bleaching non vital 3. N E S home use 4. N E S dentist's use	Dentabar AB	1. tandl mottag 2. tandl mottag 3. hemma i skena efter tandläkarråd 4. tandl mottag i skena	1. väteperoxid ?% 2. väteperoxid ?% 3. väteperoxid 10 % 4 väteperoxid 20 %

Behandlingsrekommendationerna varierar mycket. För produkterna för hemmabruk anges behandlingstider på 15-30 min/dag - över natten i 2 dagar upp till 2-3 veckor ända upptill 30-40 dagar. Exempel på rekommendationerna är:

*Dentamin*: Påvisbar effekt uppnås efter redan 1-3 dagar, medan slutgiltigt resultat uppnås efter 2-3 veckor eller 10-15 timmars behandlingstid.

*Instant White*: För de flesta 2 dagar till 2 veckor, men för några tar det längre tid.

*Opalescence*: Bedömning sker av tandläkaren, möjligen 3-7 nätter.

*NES home use*: 2-3 timmar dagligen i 30-40-dagar.

*NES dentist use*: 20-30-min.

Det är oklart hur ofta behandlingen behöver upprepas.

## KÄNDA BIVERKNINGAR AV TANDBLEKNINGSPRODUKTER

I USA gjordes 1991 en studie över användning av tandblekningsmedel (Christensen GJ 1991). Studien tog upp erfarenheten från tandkliniker som rekommenderat användning av tandblekningsmedel hemma under under en tre-månadersperiod. Övervägande delen (92 %) av dessa hade använt karbamidperoxid som blekande substans och resten väteperoxid eller båda. Trettiofyra procent angav att man inte sett några problem. Av de rapporterade problemen dominerade irritation i tandköttet och känslighet i tänderna hos 28% resp. 23% av de som använde produkterna.

## TOXIKOLOGISKA STUDIER PÅ TANDBLEKNINGSPRODUKTER

Det finns få uppgifter om studier av eventuella skadliga effekter av produkterna. Endast ett referat av en toxikologisk studie på tandblekningsmedel har återfunnits i litteraturen (Woolverton 1991). I studien undersöktes två produkter innehållande 10 % karbamidperoxid, den ena innehållande ett förtjockningsmedel carbopol (PROXIGEL) och den andra utan (GLY-OXIDE). Medlen studerades avseende letalitet, genotoxicitet och cytotoxicitet. Det orala LD<sub>50</sub>-värdet på mus bestämdes till 87.2 mg/kg för PROXIGEL och 143.5 mg/kg för GLY-OXIDE. Ingen av produkterna förorsakade kromosomskador i mikrokärntestet på mus. Cytotoxiciteten undersöktes på humana perifera leukocyter och musfibroblaster. Författarna drog slutsatsen att PROXIGEL och GLY-OXIDE var

mindre toxiska och mindre mutagena än andra accepterade dentala beredningar, t ex eugenol.

Den tandköttssirriterande effekten av Opalescence (innehållande 10% karbamidperoxid) undersöktes på råttor (MB Research Laboratories MB 92-1483 1992) enligt uppgift från ett företag. Applicering av bomullstuss indränkt med Opalescence gjordes i 10 sekunder, 4 gånger/dag i upp till 12 dagar. Okulär bedömning visade inte på någon irritation av behandlingen.

## SKADLIGA EFFEKTER AV VÄTEPEROXID

### Allmänt

Väteperoxid kan i höga koncentrationer vara irriterande och frätande på hud, ögon och slemhinnor. Droppar av 0,5-3 % väteperoxidlösning i ögat ger övergående stark sveda, men inga bestående skador hos människa (Grant 1986).

Den carcinogena potentialen hos väteperoxid har utvärderats av IARC 1984 (IARC Monograph 1985, 1987). Carcinogenicitetsstudier har utförts enbart på mus; tillförsel via dricksvattnet, hudapplikation och via subkutan administrering. Adenom och carcinom i tolvfingertarmen rapporterades efter oral administrering. De andra studierna var inadekvata för utvärdering av carcinogenicitet. En studie med hudapplikation indikerade att väteperoxid inte hade promotionseffekt. Väteperoxid inducerar DNA-skada på bakterier och var mutagen på bakterier och svamp. Substansen var inte mutagen på insekter eller på däggdjursceller *in vitro*. Den inducerade DNA-skada, systerkromatidutbyte och kromosomabberationer på däggdjursceller *in vitro*. Inga fallrapporter eller epidemiologiska studier avseende carcinogeniciteten av väteperoxid hos människa fanns tillgängliga.

IARC 1984 drog slutsatsen att det fanns begränsade bevis för carcinogeniciteten på försöksdjur. I brist på epidemiologiska data kunde ingen utvärdering göras för mänskliga.

Studier av speciellt intresse i IARC:s material och undersökningar publicerade senare över carcinogenicitet vid oral tillförsel och hudapplikation refereras nedan.

### Oral administrering

Väteperoxid administrerades i dricksvatten till C57BL/6J möss i koncentrationerna 0, 0.1 eller 0.4 % i 100 veckor (Ito et al 1981). Ett adenom i duodenum upptäcktes i kontrollerna, 6 adenom och 1 carcinom i duodenum upptäcktes i 0.1 % gruppen och 2 adenom och 5 carcinom i duodenum förekom i 0.4 % gruppen ( $p < 0.05$  jämfört med kontroller)

Den carcinogena effekten av väteperoxid hos hamster har undersökts (Weitzman et al 1986). Kindpåsen hos Syrian hamster behandlades topikalt två gånger i veckan med väteperoxid. Djuren behandlades med antingen väteperoxid enbart eller väteperoxid och DMBA (dimetylbensantracen). Hos djuren som behandlades med 30 % väteperoxid enbart visade histopatologisk undersökning efter 22 veckor hyperkeratos och hyperplasi

hos alla djur, med hyperkromatiska celler och mild dysplasi hos 4 av 9 djur, men inga tumörer upptäcktes. Hos djuren behandlade enbart med DMBA utvecklade 3/7 (43 %) papillära epidermoida carcinom. Av djuren som behandlades med DMBA plus 3 % väteperoxid utvecklade 6/11 (55 %) carcinom och av de behandlade med DMBA plus 30 % väteperoxid utvecklade samtliga djur (5st) carcinom.

### Hudapplikation

I en tvåstegs mushudsstudie fick ICR Swiss möss en enstaka applikation av DMBA (Bock et al 1975). Med start tre veckor senare fick mössen applikationer av 3 % väteperoxid fem gånger per vecka i 56 veckor. Inga hudtumörer upptäcktes.

I en studie med Sencar möss undersöktes väteperoxids förmåga att verka som promotor, initiator och fullständig carcinogen på hud (Klein-Szanto & Slaga 1982). Grupper på 60 möss användes för att undersöka tumörpromotion (A), tumörinitiering (B) och komplett carcinogenicitet (C). Mössen i (A) fick en enstaka applikation av DMBA följt en vecka senare av applikation av väteperoxid i koncentrationerna 15 % en eller två gånger per vecka, 10 % eller 6 % två gånger per vecka i 25 veckor. Antal möss med papillom efter 25 veckor var 0/60 för kontroller och 3/58, 5/59, 6/59 och 6/60 för respektive grupp. Mössen i experiment (B) fick en enstaka applikation av väteperoxid (15 %) följt en vecka senare av applicering två gånger per vecka av 12-O-tetradecanoylphorbol 13 acetat(TPA) i 25 veckor. Papillom hittades efter 25 veckor hos 3/56 av kontrollerna och 6/58 av väteperoxidbehandlade mössen. Mössen i experiment (C) fick hudapplikation två gånger per vecka av väteperoxid 15 % i 25 veckor. Tre av 57 behandlade djur uppvisade papillom vid denna tidpunkt. Inga skivepitelcarcinom upptäcktes när dessa djur observerades upp till 50 veckor.

En annan studie på Sencar möss undersökte promotion och komplett carcinogen effekt av sex oxiderande kemikalier på huden, däribland väteperoxid (Kurokawa et al 1984). I promotionsstudien fick mössen en enstaka applicering av DMBA följt en vecka senare av applicering av kemikalie, TPA eller aceton två gånger per vecka i 51 veckor. Den kompletta carcinogena effekten undersöktes genom applicering av enbart kemikalie eller aceton i 51 veckor. För väteperoxid användes 5 %-ig lösning vid appliceringen. I tumörpromotionsstudien hade 3/20 möss tumörer vid studiens slut jämfört med 0/15 av kontrollerna. Av väteperoxidgruppens möss hade en mus skivepitelcarcinom och 9 stycken epidermal hyperplasi. I komplettcarcinogenstudien hade endast en mus i väteperoxidgruppen tumörer (dock ingen skivepitelcarcinom) och en mus hade epidermal hyperplasi. I kontrollgruppen återfanns inget av detta.

### SKADLIGA EFFEKTER AV KARBAMIDPEROXID

Uppgifter över toxiciteten av karbamidperoxid är svåra att finna. Karbamidperoxid frisätter väteperoxid och effekterna kan därför anses vara liknande de som ses efter väteperoxid, speciellt långtidseffekterna.

En studie pågår dock hos NIOM (Nordisk institutt for odontologisk materialprövning) av de omedelbara effekterna av karbamidperoxid på magslemhinnan. Första delen av denna studie har rapporterats (Dahl & Becher 1993). I studien har magslemhinnan hos



råttor undersökts 1 timme efter en enstaka administrering av karbamidperoxid 12.5 eller 37.5 mg/kg kroppsvikt i sterilt vatten. Koncentrationen av karbamidperoxid var 0.4 % resp. 0.6 %. Studien visade koncentrationsberoende skador på magslemhinnan. Skadorna berörde ungefär 1/3 av körtellagret hos de mest skadade djuren. I den låga dosen var skadorna bara ytliga.

Någon accidentell förtäring av tandblekningsprodukter med karbamidperoxid eller väteperoxid har hittills inte rapporterats till Giftinformationscentralen i Sverige eller till motsvarande informationscentraler i USA (Kalvik 1993).

## SAMMANFATTNING OCH SLUTSATS

Tandblekningsmedel innehållande väteperoxid eller väteperoxidfrisättande substans har förbjudits i Sverige och inom EG under 1993. I USA utreder FDA dessa medels skadlighet.

I Sverige har ett flertal produkter, både för konsumentbruk och för användning hos tandläkare, funnits på marknaden. Rekommendationerna för produkternas användning, både vad avser behandlingstid och behandlingssätt, har varierat.

Väteperoxid har visat mutagen aktivitet på bakterier och svamp, dock inte på insekter och i däggdjursceller *in vitro*. Substansen har orsakat DNA-skada, systerkromtidutbyte och kromosomabberationer på däggdjursceller *in vitro*.

Undersökning avseende tumörframkallande effekt vid tillförsel via munhålan till råttor saknas men en undersökning på mus har visat på behandlingsrelaterade tumörer i tolvfingertarmen. Vid lokal tillförsel ökade väteperoxid tumörincidensen i kindpåse hos marsvin som förbehandlats med det tumörframkallande ämnet dimetylbenzantracen.

Tillgängliga data talar således för en oacceptabel risk för genotoxiska/tumörframkallande effekter av tandblekningsmedel innehållande väteperoxid eller väteperoxidfrisättare. Gällande bestämmelser anses därför befogade.

## REFERENSER

Adept Report (1991). Lightening Natural Teeth. Adept Report 2(1),1-24

Bock F G, Myers H K & Fox H W (1975). Cocarcinogenic activity of peroxy compounds. J Natl Cancer Inst 55,1359-1361

Christensen G J (1991). Home-use bleaching survey-1991. Clin Res Assoc Newsletter 15(10),2-3

Dahl J & Becher R (1993). Acute oral toxicity of carbamide peroxide in rats. The toxicologist 13,275

EEC Cosmetic Directive 76/768/EC (amended)

FDA (1993) Food and Drug Administration, Rockville, Maryland USA. skriftväxling

Grant W M (1986). Toxicology of the eye, 3rd ed. Thomas CC publ, Springfield, Illinois

Haywood V B (1992). History, safety, and effectiveness of current bleaching techniques and applications of the nightguard vital bleaching technique. Quintessence International 23(7), 471-488

IARC Monograph (1985). Evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: Hydrogen peroxide. International Agency for Research on Cancer, WHO, Lyon 36,285-314

IARC Monograph (1987). Evaluation on the carcinogenic risks to humans: Overall evaluation of carcinogenicity: An updating of IARC monographs volumes 1 to 42. International Agency for Research on Cancer, Lyon

Ito A, Watanabe H, Naito M & Naito Y (1981). Induction of duodenal tumors in mice by oral administration of hydrogen peroxide. Gann 72,174-175

Kalvik B (1993). Giftinformationscentralen, Apoteksbolaget AB, Stockholm. personligt meddelande

Klein-Szanto A J P & Slaga T J (1982). Effects of peroxides on rodent skin: Epidermal hyperplasi and tumor promotion. J Invest Dermatol 79,30-34

Kurokawa Y, Takamura N, Matsushima Y, Imazawa T & Hayashi Y (1984). Studies on the promoting and complete carcinogenic activities of some oxidizing chemicals in skin carcinogenesis. Cancer Lett 24,299-304

LVFS Läkemedelsverkets författningssamling 1990:55, 1993:2, 1993:3, 1993:15

MB Research laboratories 1992, Project number: MB 92-1488

Powell LV & Bales DJ (1991). Tooth bleaching: its effects on oral tissues. *J Am Dent Ass* **122**,50-54

Socialstyrelsen(1993). Stockholm, skriftväxling

SDF (1993)Svensk Dentalbranschförening, L.Tyrefors,Stockholm, personligt meddelande

Weitzman S A, Wietberg A B, Stossel T P, Schwartz J & Shklar G (1986). Effects of hydrogen peroxide on oral carcinogenesis in hamsters. *J Periodontol* **57**, 658-88

Woolverton C J, Haywood V B & Heymann H O (1991). A toxicologic screen of two carbamide peroxide tooth whiteners. *J Dent Res* **70**, 558 abstr No 2338

Yarborough D K (1991). The Safety and Efficacy of Tooth Bleaching: A Review of the Literature 1988-1990. *Compend Contin Educ Dent* **12**(3),191-6