

Bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene



(Foto: Brokstad Herlofson)

Av
Pia Toft Grønvold og Berit Alvilde Nordal
(Stud. Odont.)

Veileder
Bente Brokstad Herlofson



Det Odontologiske Fakultet

Universitetet i Oslo

2007

Forord

I vår prosjektoppgave har vi valgt å skrive en litteraturstudie om bisfosfonatindusert osteonekrose i kjeven. Vi hadde ingen kunnskap omkring temaet i forkant av oppgaven, men vi syntes det virket interessant å sette seg inn i en problemstilling som har blitt aktuell de senere årene. Siden osteonekrose i kjevene (ONJ) er et relativt ukjent fenomen i Norge, (og i resten av verden for øvrig), ønsket vi også å kartlegge forekomst av ONJ, samt kunnskap om bisfosfonater blant spesialister innen oral- og kjevekirurgi i Norge.

Kjevebensosteonekrose er en tilstand vi kan møte i en tannlegepraksis. Vi synes det er viktig å belyse denne problemstillingen, slik at tannhelsepersonell er klar over de komplikasjoner som kan oppstå i forbindelse med bruk av bisfosfonater. Både pasienter som står på bisfosfonater og behandlende tannlege/annen spesialist, bør informeres om den mulige sammenhengen mellom bruk av slike legemidler og utvikling av ONJ. Det bør legges vekt på forebygging av tilstanden, men også eventuelle tiltak som bør igangsettes når dette er nødvendig.

Vi vil takke vår veileder, 1.amanuensis Bente Brokstad Herlofson, avd. for oral kirurgi og oral medisin ved Det Odontologiske fakultet, UiO, for et fint samarbeid med konstruktiv veiledning og gode råd. UiO har utarbeidet et standard elektronisk spørreskjema, men dette var ikke tilrettelagt for at vi kunne gjennomføre vår undersøkelse. Vi vil derfor også rette en takk til webutvikler Inge Thorud, for god hjelp med å utvikle et "skreddersydd" elektronisk spørreskjema. På denne måten fikk vi mulighet til å innhente den informasjon vi ønsket.

Innholdsfortegnelse

Innledning	4
Del 1: Litteraturstudie	5
1 Metodebeskrivelse	5
2 Hva er osteonekrose?	6
2.1 Introduksjon.....	6
2.2 Generelle risikofaktorer for osteonekrose	7
2.3 Anatomiske faktorer	7
2.4 Osteoradionekrose.....	8
2.5 Osteoradionekrose vs osteonekrose induisert av bisfosfonater	9
2.6 Inflammasjon i kjevene	10
2.7 Osteomyelitt	10
2.8 Litt historikk	12
2.9 Medisinsk komorbiditet.....	12
2.10 Lokale risikofaktorer for osteonekrose i kjeven	13
2.11 Skjematisk oversikt: Utvikling av osteonekrose i kjeven.....	14
2.12 Klinisk bilde	15
2.13 Tegn og symptomer	16
2.14 Histologisk bilde.....	17
2.15 Epidemiologi.....	18
3 Hva er bisfosfonater?	20
3.1 Introduksjon.....	20
3.2 Virkningsmekanismer	20
3.3 Ulike varianter av bisfosfonater.....	21
3.4 Bruksområder	23
3.5 Farmakokinetikk og generelle bivirkninger.....	24
4 Hvordan unngå bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene?	25
5 Behandling av pasienter med osteonekrose i kjevene	29
6 Informasjonsskriv til pasienter som bruker bisfosfonater.....	31
Del 2: Spørreundersøkelse	33
1 Metodebeskrivelse	33
2 Flytdiagram	35
3 Resultater.....	36
3.1 Tabell 1: Innsamlet data.....	37
4 Feilkilder.....	47
Konklusjon	48
Kildehenvisning	50
Vedlegg	55
1 Spørreskjema.....	55
2 Figurer med kjemiske formler.....	60

Innledning

Robert E. Marx (Division of Oral and Maxillofacial Surgery, University of Miami) var den første som i 2003 rapporterte om en mulig sammenheng mellom bisfosfonater og osteonekrose i kjevene (ONJ). Han hadde observert flere tilfeller med smertefull eksponering av kjeveben (ONJ) hos pasienter som brukte bisfosfonatene pamidronate og zoledronate. Siden den gang har flere spesialister innen oral og maxillofacial kirurgi verden over rapportert om lignende kasus(8). I den forbindelse ønsker vi å utføre en litteraturstudie der vi sammenfatter mye av informasjonen som er utgitt i artikler omkring dette temaet. For å kartlegge utbredelsen av dette fenomenet i Norge, har vi utarbeidet et elektronisk spørreskjema som omhandler nettopp sammenhengen mellom bruk av bisfosfonater og utvikling av osteonekrose i kjeven. Målgruppen for denne undersøkelsen var spesialister og spesialistkandidater innen oral kirurgi og medisin, samt kjevekirurgi. Oppgaven vår er altså delt inn i to. Del 1 er en **litteraturstudie**, del 2 er en **spørreundersøkelse** med resultater og drøftinger.

I dag er bisfosfonater ofte foreskrevet for å stabilisere bentap hos pasienter med osteoporose. Til denne behandlingen benyttes lavpotente bisfosfonater som for eksempel etidronate, risendronate og alendronate. Disse administreres peroralt, i tablettform. Mer potente bisfosfonater, som for eksempel pamidronate og zoledronate, brukes for å stabilisere metastaser i skjelettet, primært i forbindelse med bryst- og prostatakrefte. Videre vil disse legemidlene også kunne behandle benresorpsjonsdefekter relatert til multippel myelom og alvorlig hyperkalsemi. Sistnevnte administreres intravenøst(8).

Det er per i dag ikke vitenskapelig bevist at bisfosfonater kan forårsake osteonekrose i kjeven, men det foreligger såpass mye dokumentasjon at det er grunn til å tro at pasienter som bruker bisfosfonater har økt risiko for utvikling av ONJ. Dette kan begrunnes med den direkte virkningsmekanismen til bisfosfonater, som vil bli nærmere beskrevet senere. Ettersom kvalifisert tannhelsepersonell er blitt gjort oppmerksomme på denne problemstillingen, har det dukket opp stadig flere tilfeller av ONJ hos pasienter som bruker bisfosfonater.

I oppgaven vår kommer vi nærmere inn på hva osteonekrose i kjeven egentlig er, tiltak som kan iverksettes for å forebygge tilstanden, og eventuell behandling når tilstanden er oppstått. I tillegg vil vi ta for oss ulike typer bisfosfonater, deres bruksområder, samt legemidlenes detaljerte virkningsmekanismer.

Del 1: Litteraturstudie

1 Metodebeskrivelse

Det som kjennetegner en litteraturstudie er at problemstillingen drøftes opp mot allerede eksisterende litteratur. En litteraturstudie er derfor avhengig av gode og relevante skriftlige kilder (54). I denne delen av oppgaven har vi tatt for oss artikler skrevet i perioden 2003-2006 som omhandler problemstillingen; bisfosfonater og osteonekrose i kjeven. I tillegg har vi hentet informasjon fra bøker, forelesningsnotater og internett.

Oppgaven blir et produkt av flere forfatteres synspunkter, samt vår tolkning av disse. Vi har økt vårt kunnskapsnivå, samtidig som vi har forsøkt å forholde oss kritiske til artiklenes innhold og forfatterens eget ståsted.

2 Hva er osteonekrose?

2.1 Introduksjon

Osteonekrose er en patologisk tilstand der benvev nekrotiserer/dør som et resultat av nedsatt blodtilførsel til affiserte områder (1). For å kunne forstå etiologien bak denne patologiske prosessen i sin helhet, forutsettes det en viss kunnskap om benmetabolismen i kroppen. I hovedrollene har vi osteoblaster og osteoklaster, som gjensidig opprettholder balansen mellom henholdsvis benproduksjon og benresorpsjon.

Osteocytter, dvs. benceller, har en livslengde på ca 150 dager. Når denne tiden er nådd vil osteoklaster (benedbrytende celler) resorbere mineralmatrixen i benvevet, og friggi ben-morfoogenetisk protein og insulinliknende vekstfaktorer. Disse vil i sin tur indusere differensiering av lokale stamceller til osteoblaster, bendannende celler. Denne syklusen skjer kontinuerlig, og er helt nødvendig for å opprettholde bentetthet og vitalitet. Hvis for eksempel den osteoklastiske funksjonen reduseres i stor grad, vil døde og døende osteocytter ikke erstattes, og benremodelleringen hemmes. Disse forandringene i benvevets cellebiologiske miljø vil kunne medføre at kapillærnettverket i benet bryter sammen. I den forbindelse kuttes også all oksygen- og næringstilførsel til omgivende benvev, hvilket kan resultere i en avaskulær bennekrose (21). Denne tilstanden har en multifaktoriell etiologi, og flere av årsakene har forskjellige utviklingsmekanismer som vil bli beskrevet noe senere.

Osteonekrose opptrer vanligvis i store ledd som hofter, knær, ankler og skuldre, men det er også rapportert om forekomst i **kjevene**. Som en regel vil *blokkerte* blodkar, uansett årsak, over tid resultere i en osteonekrose i omgivende benvev. Eksempler på dette kan være skader eller benfrakturer som rammer arterier (osteoporosepasienter) sigdcelleanemi/thalassemi hvor blodkar tilstoppes av unormale røde blodceller, eller kortikosteriodbehandling (4). -Steroider gjør at fettceller vokser, også de som befinner seg intramedullært. Fettcellene vokser uten evne til ekspansjon fordi benet er et lukket hulrom. Dette fører til økt trykk i benmargen og venene klemmes av, hvilket igjen kan medføre osteonekrose i benområdet som rammes (2).

Robert E. Marx (59) har laget en definisjon av **bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene**: "Exposed non-healing bone in the mandible or maxilla, that persists for more than 8 weeks in a patient who has taken or currently is taking a bisphosphonate, and who has no history of radiation therapy to the jaws".

2.2 Generelle risikofaktorer for osteonekrose

(merk: ikke spesifikt for kjevene)omfatter:(2, 5,11)

- Traumer
- Kreft
- Frakturer
- Sigdcelle-sykdom
- Cellegiftbehandling
- Vaskulære forstyrrelser
- Koagulopati
- Feilernæring
- HIV/Immunsupprimerte pasienter
- Infeksjoner
- Osteoporose
- Nevrologiske skader
- Revmatoid artritt
- Gauchers sykdom *
- Kortikosteroider
- Alkohol
- Tobakk
- Lipidforstyrrelser
- Bindevevsforstyrrelser
- Pankreatitt
- Nyresykdom
- Leversykdom
- Lupus
- Atmosfæriske trykk-variasjoner(dykking m.m.)
- Kvinner mer utsatt, østrogenavhengig?
- Stråling
- Bisfosfonater

*Arvelig fettlagringssykdom; fører til porøst benvev, blodmangel, nevrologiske plager m.m.

2.3 Anatomiske faktorer

I kjevene har man oppdaget at osteonekrose rammer mandibula oftere enn maxilla, dette skyldes nok i stor grad deres forskjellige sirkulasjonssystem (6). Mandibula forsynes først og fremst av arteria alveolaris inferior, og de periostale kar. Multiple endearterier utgår fra a.alveolaris inf., og gjør store områder av ben i

underkjeven utsatt for nekrose. I maxilla derimot, finnes det et meget rikt kollateralt karnettverk, som kan beskytte benvevet mer effektivt (14). Kjevne står i en særstilling sammenliknet med resten av skjelettet i kroppen, dette fordi kjevne er eksponert for eksternt miljø via tannkjøttlommer rundt tennene. Med jevne mellomrom vil tenner, tannkjøtt og kjeve rammes av patologiske tilstander, som for eksempel periodontale inflammasjoner og dentale absesser, men også nødvendig tannbehandling (f.eks. rotbehandling), som sekundært medfører et økt krav til hastighet på benvevsomsetningen (7, 29).

2.4 Osteoradionekrose

I dag har man ingen entydig definisjon av osteonekrose i kjevne, dette fordi tilstanden har så mange årsaker, og ofte uten helt kjent patologi. Best kjent er betegnelsen osteoradionekrose (ORN), som er en strålingsindusert skade hos pasienter med hode-/halskreft. Insidensen og alvorlighetsgraden av strålingsindusert osteonekrose er avhengig av stråledose, strålekilde og strålefelt. Hyppigheten oppgis i litteraturen til å ligge på rundt 5-10 % (9). Målet med bestråling er å drepe kreftceller, men normale celler i strålefeltet vil også skades, derfor vil man alltid ha risiko for osteonekrose-utvikling. Stråledosen måles i Grey, og det er vanligvis opp mot 50-70 Grey som er nødvendig for å kunne behandle tumores i hode/hals-regionen. Den ioniserende strålebehandlingen lyserer populasjonen av stamceller, endostale (benpåleirende) osteoblaster og vaskulære endotelceller (8). Strålebehandlet vev utviser derfor følgende: hypoksi, hypovaskularitet og hypocellularitet. Vevet brytes ned ved at det får manglende oksygentilførsel og nedsatt karsirkulasjon, og det klarer heller ikke opprettholde kollagenproduksjon. Resultatet er et eksponert benområde som ikke vil gro, dette fordi immunforsvarets celler heller ikke når frem uten at blodtilførselen er tilstede. Risiko for utvikling av osteoradionekrose kan være bilateralt, dvs. hele mandibelen kan for *all fremtid* være utsatt for osteoradionekrose-utvikling, selv om tumor befant seg unilateralt (9).



Osteoradionecrosis involving the mandible

Med tillatelse fra:

<http://www.oralcancerfoundation.org/dental/images/osteoradionecrosis.jpg> (45)

ORN kan utvikles spontant, men i de fleste tilfeller vil det avhenge av at den reparative kapasiteten i strålebehandlet ben ikke er tilstrekkelig til å overkomme traume/irritasjon (10), fra for eksempel (11):

- Ekstraksjon av tenner/ kirurgisk inngrep
- Patologiske tilstander
- Slimhinneirritasjon
 - kjemisk: alkohol, tobakk
 - mekanisk: protesegnag, tannstein, skarpe tann- eller fyllingskanter
- Dårlig oral hygiene, strålekaries
- Redusert fysisk og ernæringsmessig status

2.5 Osteoradionekrose vs osteonekrose induisert av bisfosfonater

Det kliniske bildet til en osteoradionekrose og en osteonekrose i kjeven forårsaket av annen etiologi, kan manifestere seg klinisk relativt likt, men en vil merke seg noen forskjeller dersom man undersøker pasientens generelle orale helse. Hos pasienter som har gjennomgått stråling vil man i svært mange tilfeller samtidig diagnostisere (i varierende grad): (9)

- Mucositt ses i forbindelse med strålebehandlingen, gjerne i flere uker etter endt stråling. Det er viktig å presisere at ORN og mucositt sjelden opptrer samtidig, da ORN oppstår ved et senere stadie.



After radiation treatment fungal infections such as candida are common, but easily resolved.

Bildet er hentet med tillatelse fra:

<http://www.oralcancerfoundation.org/dental/images/osteoradionecrosis.jpg> (46)

- Fungale infeksjoner (candida); koloniserer lettere skadet mucosa (46)

- Atrofisk slimhinne med teleangiektasier (såkalte blodutredelser)
- Hudreaksjon: Hyper/hypopigmentering
- Trismus (nedsatt gapeevne) pga stråleindusert muskulær fibrose.
- Alvorlig xerostomi, særlig tap av serøs saliva
- Omfattende karieslesjoner, i stor grad forårsaket av xerostomi, men også direkte strålerelatert skade med pulpadød, dentindehydrering og tap av emalje
- Radiologiske forandringer
- Sterke smerter (9)

I de tilfellene der osteonekrose i kjevene ikke er strålingsindusert, vil man rette søkelyset mot andre mulige årsaker. De senere årene har bruken av bisfosfonater fått en stor del av oppmerksomheten, og det med god grunn. Prosjektoppgavens tema er, som nevnt innledningsvis, sammenhengen mellom bisfosfonater og osteonekrose i kjeven. Selv om oppgaven først og fremst vil dreie seg om disse legemidlene, er det likevel nødvendig å gå nærmere inn på en infeksjonstilstand som også vil kunne ses i kombinasjon med osteonekrose i kjeven, nemlig osteomyelitt.

2.6 Inflammasjon i kjevene

Inflammasjon er den vanligste formen for patologi i kjevene. Som nevnt tidligere, er kjevene svært utsatt for infeksjoner på grunn av kommunikasjon til munnhulen via tannkjøttslommer. Patologiske prosesser som f.eks. karies og marginal periodontitt, vil via tennene skape en direkte inngangsport for bakterier som kan invadere ben og føre til infeksjoner. Inflammasjon som oppstår i ben kalles på fagspråket for ostitt. Dersom inflammasjonen utgår fra overliggende bløtvev og ekspanderer regionalt, vil tilstandene marginal periodontitt og perikoronitt kunne oppstå. Om nekrotisk pulpa er initiell inflammasjonskilde og osteolysen er begrenset til en tannregion, vil tilstanden diagnostiseres som en apikal periodontitt. Uten adekvat behandling vil ostitten kunne utvikle seg til en absess, eller spre seg diffust i omliggende bløtvev, også kalt flegmone/cellulitt. En inflammasjon kan også forløpe langs muskelfascier, men når inflammasjonen spres utover i benmargen kalles den for en osteomyelitt (12).

2.7 Osteomyelitt

Osteomyelitt betyr direkte oversatt en betennelse i benmargen, men det er vanlig at betennelsesprosessen også involverer kortikalt ben og periost. Infeksjonen etableres når pussdannelse i benmargen/under periost hindrer blodtilførselen (13). Grunnen til dette er at en inflammatorisk ødemdannelse(puss) i ben vil fremkalle en mye større trykkøkning enn tilsvarende i bløtvev, fordi benet er et

lukket hulrom. Trykkøkningen medfører en kompresjon av den lokale blodforsyningen med påfølgende iskemi, og osteocytt/osteoblast celledød som favoriserer bennekrose omkring den opprinnelige pussansamlingen. Samtidig med karforandringer vil det skje en lokal frigjøring av betennelsesmediatorer, disse vil kunne ødelegge benet direkte via lysosomale enzymer, eller stimulere til resorpsjon ved frigjøring av cytokiner. Deler av det nekrotiske benet separeres fra vitalt vev og det oppstår såkalte sekvestre. Sekvesterdannelse er typisk for sykdomsbildet ved osteomyelitt, og vil kunne diagnostiseres radiologisk.

Vanligste årsaken til osteomyelitt i kjevene er pyogene/puss-produserende mikrober som når benmargen via tannabsesser, eller kirurgiske inngrep (ev. ved hematogen spredning forårsaket av stafylokokk-infeksjon, relativt sjeldent) (15). Dentale eller periodontale infeksjoner, bløtvevsinfeksjoner og også stråleterapi står ofte bak en osteomyelitt-utvikling (16).

Insidensen av osteomyelitt i kjevene er relativt lav, per år diagnostiseres det (i den vestlige verden) ca. 3-4 kasus per 100 000 innbygger (39). Man vil som regel finne flere predisponerende faktorer (13, 14):

- **Nedsatt motstandskraft:** alder, immunsuppressiv behandling, HIV, diabetes mellitus, leukemi, feilernæring, cancer, osteopetrose, uttalt anemi, narkotikamisbruk, kronisk alkoholisme, febersykdommer
- **Nedsatt blodsirkulasjon:** diabetiske angiopatier, osteoporose, Paget sykdom, fibrøs dysplasi, maligne bentilstander, stråling
- Pasienter som sjelden går til behandling for sine sykdommer, ev.nedsatt tilgang til helsetjenester.

Før i tiden var osteomyelitt en fryktet sykdom, da man ikke hadde tilgang til antibiotika. Selv om antibiotika vil hjelpe mot symptomene i forbindelse med osteomyelitt, er det vanskelig å behandle denne tilstanden. Ossøst vev befinner seg litt utenfor rekkevidde når det gjelder behandling med antibiotika og også fremkommeligheten for immunforsvarets celler. Idag er osteomyelitt fremdeles en utfordring, fordi det også har utviklet seg resistensproblematikk (13).

Osteomyelitt-relatert osteonekrose kan ha følgende klinisk bilde:

Enten som en sort, nekrotisk eksponert benforandring, eller som en mer hvitlig eksponert alveolarkam ved linguale cortex, vanligvis med pussdannelser (ses oftest ved bakteriell osteomyelitt) (8).

Symptomer som kan opptre i forbindelse med en osteomyelitt er: Smerter og nedsatt allmenntilstand, fisteldannelse, bløtvevshevelse/oppdrivning og volumøkning av benvevet (13,16). Den kroniske typen er som regel en ubehandlet eller inadekvat behandlet akutt form (17). Periostal påleiring kan

påvises røntgenologisk ved kronisk osteomyelitt. Er det mulig at dette også kan påvises ved bisfosfonatindusert osteonekrose? Hos pasienter med diagnostisert osteonekrose i kjeven (der pasientene bruker bisfosfonater) er det røntgenologisk avdekket osteolyse, kombinert med osteosklerose. I tillegg kunne man ut fra periapikale røntgenundersøkelser diagnostisere utvidet periodontalmembran, spesielt i furkasjonsområder i molarregionen (8).

Som en konklusjon kan vi si at kronisk osteomyelitt, i likhet med strålebehandling, er en av differensialdiagnosene til osteonekrose i kjevene forårsaket av bisfosfonatbehandling, selv om det da kan foreligge en kombinasjon av de forskjellige på samme tid.

2.8 Litt historikk

I et historisk perspektiv vil det være av interesse å nevne at osteonekrose i kjevene først ble observert i det 19ende og 20ende århundre hos pasienter som var eksponert for hvitt fosfor. På den tiden ble sykdommen kalt "phossy jaw" eller "phosphorus necrosis", og ble hovedsaklig observert blant personer som jobbet på fyrstikk,- og fyrverkerifabrikker eller i krigsindustrien. Kliniske beskrivelser av disse forandringene overlapper de kliniske funnene man observerer hos pasienter med bisfosfonatindusert osteonekrose (18). Disse likhetstrekkene kan forklares ved at bisfosfonater som inneholder nitrogen, har en molekyllær kjemisk oppbygning som er så og si identisk med hvitt fosfor.

2.9 Medisinsk komorbiditet

Pasienter som bruker bisfosfonater befinner seg i en spesiell gruppe, dette fordi sykdommene som ligger til grunn for bruken av legemidlet er risikofaktorer for osteonekrose i seg selv. Slik medisinsk komorbiditet, dvs. en samtidig forekomst av en eller flere tilleggdiagnooser/risikomomenter i kombinasjon med primær sykdom/tilstand, vil få en innvirkning på behandling, prognose og funksjonsevne (19). Eksempler på dette er blant annet:

- Kreft. En pasients underliggende maligne sykdom og dets negative systemiske effekter på ernæring, immunsystem, og vevshomeostase (og ikke minst ødeleggende cytokiner sekret av tumor), vil ha stor signifikant betydning. Å behandle maligne tilstander, særlig metastaser, vil vanligvis involvere cellegiftterapi og stråling. Disse tilleggsfaktorene fungerer også som en komorbiditet, og vil øke risikoen for osteonekrose (8).

- Systemisk behandling med kortikosterioder. Dexamethason og bisfosfonater er en vanlig legemiddelkombinasjon. Det er allerede kjent at kortikosteroider er en risikofaktor mht. utvikling av osteonekrose (8).
- Langvarig alkoholinntak, røyking og høy alder. Bør nevnes, men ingen kvantitativ sammenheng på dette området (8).
- Sytemisk sykdom som f.eks. diabetes mellitus. Sykdommen kan forverre effekten av bisfosfonatbehandlingen i munnhulen (55).

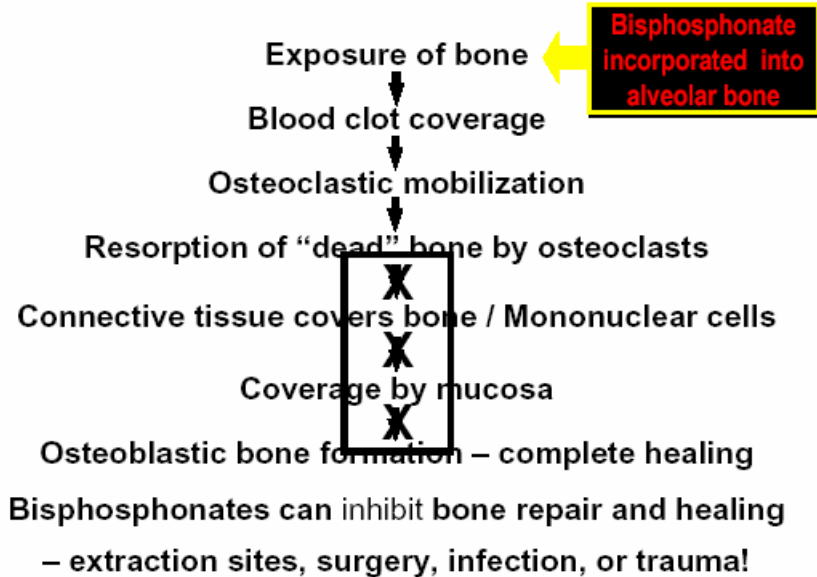
2.10 Lokale risikofaktorer for osteonekrose i kjeven

Disse risikofaktorene kan eller bør ses som tilleggsfaktorer til bruken av bisfosfonater, der en eller flere av faktorene kan være tilstede. (Jo flere tilstedeværende faktorer, jo høyere insidens av osteonekrose i kjevene): (5,6,8,20)

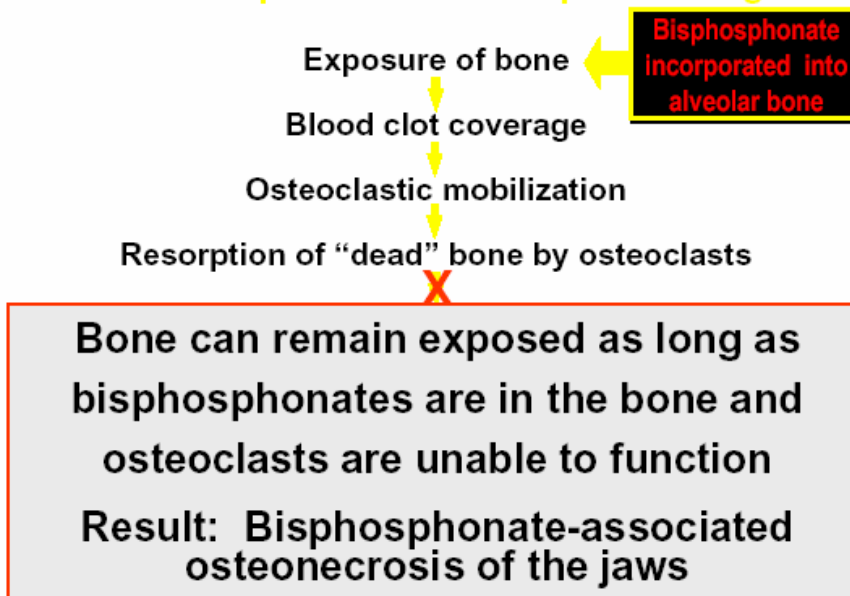
- Periodontal sykdom
- Karies (og tannrelaterte absesser)
- Ekstraksjoner eller andre kirurgiske inngrep som involverer ben
- Tannløse kjever
- Traumatiserte kjever som følge av protesegnag
- Systemisk/regional infeksjon, f.eks residiverende osteomyelitt eller fungal infeksjon (6)
- Herpes zoster og nekrotiserende sialometaplasi
- Endodontisk behandling (?) (20)
- Kortikosteriodterapi (man diskuterer om dette er en risikofaktor uten tilknytning til bisfosfonatbruk)
- Cytostatika, dvs. cellegiftbehandling (som over)
- Stråling (dokumentert og velkjent sammenheng, uten bruk av bisfosfonater. Likevel vil kombinasjonen være vanlig ved behandling av maligne tilstander)

2.11 Skjematisk oversikt: Utvikling av osteonekrose i kjeven

▪ Normal sequence of bone repair healing



▪ Normal sequence of bone repair healing

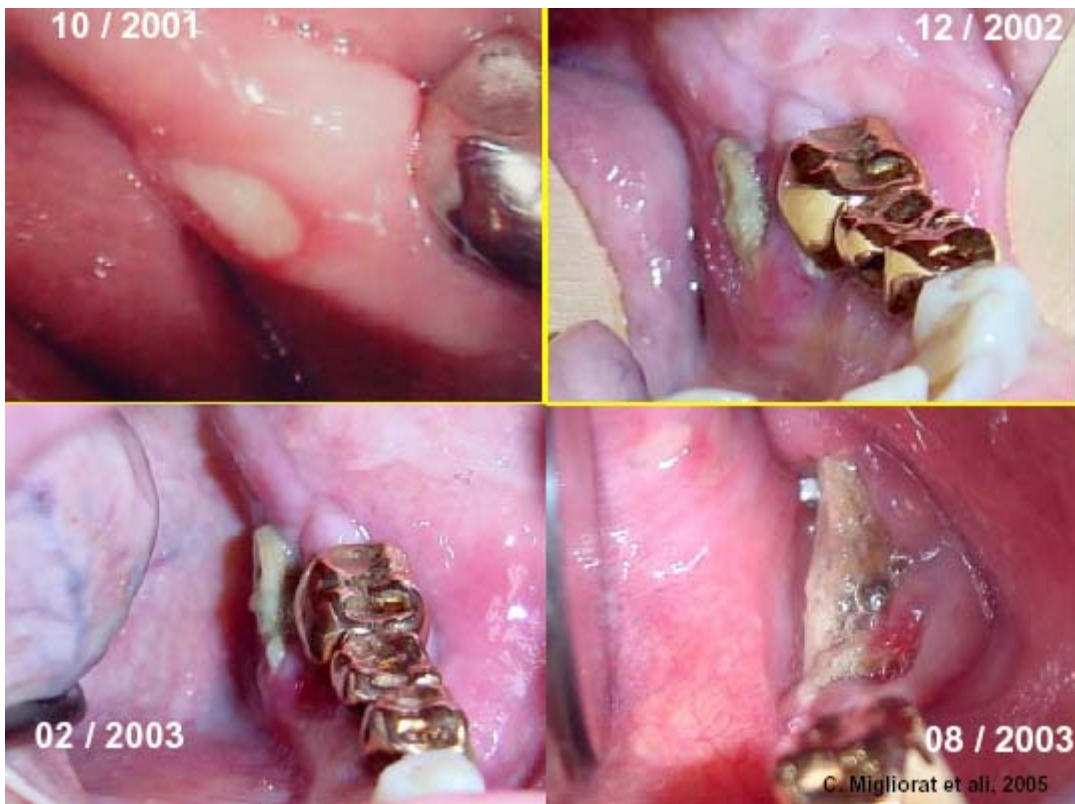


Figur 1: (Hentet med tillatelse fra Mark M. Schubert, DDS, MSD
"Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw"
http://faculty.washington.edu/mschuber/oralm526/lect_notes/2007%20ONJ.pdf
(44)

2.12 Klinisk bilde

Den typiske kliniske presentasjonen av bisfosfonatindusert osteonekrose i kjeven inkluderer følgende: (22, 23, 26)

- Eksponert ben
- Bløtvevshevelse
- Infeksjon
- Løse tenner
- Vond smak/lukt i munnen
- Fistel
- Av og til smerte



Hentet med tillatelse fra Mark M. Schubert; "Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw"
http://faculty.washington.edu/mschuber/oralm526/lect_notes/2007%20ONJ.pdf
(44)

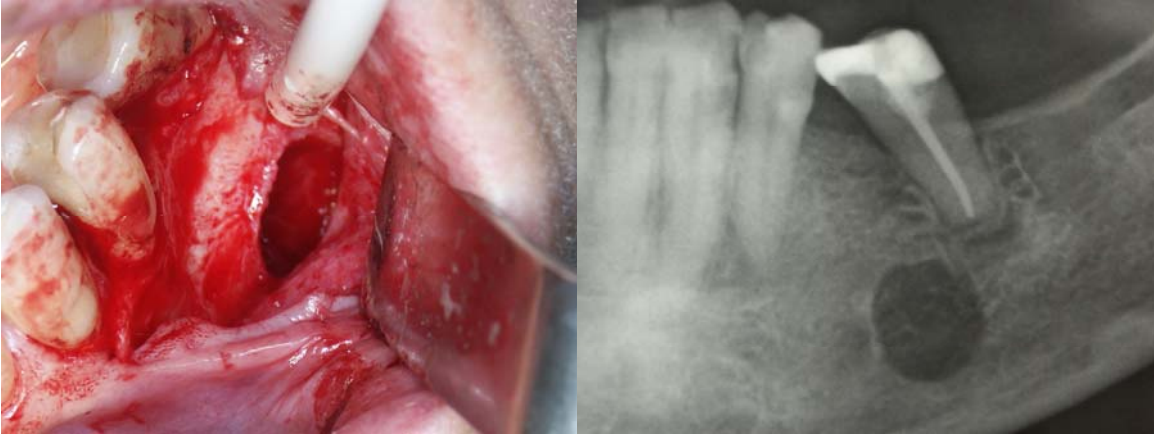
2.13 Tegn og symptomer

Symptomer kan opptre spontant i kjevene (da som regel lingualt helt posterior i mandibula, der slimhinnen er tynnere), men vanligvis i et område som har vært utsatt for tannekstraksjon eller kirurgiske inngrep (27,29). Noen pasienter vil presentere sine symptomer i form av "nummenhet", følelse av å ha en "tung kjeve" og varierende dysestesi (lett berøring kan oppfattes som brennende følelse.) I flere tilfeller vil forandringen, dvs. eksponert ben, først oppdages på en rutinekontroll, hvor pasienten selv er symptomfri. Subjektive symptomer inntreffer som regel når området blir sekundærinfisert, eller i de kasus der bløtvevet som omringer det eksponerte benområdet traumatiseres. Ofte vil pasienter oppsøke behandler med det de mener er tann/tannkjøttsrelaterte smerter, siden plagene er vanskelig å definere når en ikke gjør objektive funn.

Tegn og symptomer som kan finne sted **før** utviklingen av en klinisk osteonekrose inkluderer: *plutselige* endringer i periodontale/mucosale vev, *manglende* tilhelingssevne i oral mucosa, *undefinerte* orale smerter, *løse* tenner og bløtvevsinfeksjon. Orale infeksjoner i munnhulen kan differensialdiagnostiseres vha. mikrobiologisk dyrking. Ved mistanke om osteonekrose, vil det være fordelaktig å utføre OPG og CT-undersøkelse for å utelukke annen etiologi, (f.eks. cyster, metastaser, retinerte tenner). Ved hjelp av periapikale bilder kan en også diagnostisere benforandringer (selv om radiologiske funn hører til sjeldhetene, særlig tidlig i fasen), da oftest i forbindelse med osteoradionekrose. Radiologiske kjennetegn en likevel bør se etter er osteolyse, dvs. bentap, som over tid vil gi radiolucente forandringer, ev. i form av et "møllspist" utseende" (5, 26, 44). Etter ekstraksjoner er det dessuten mulig å se en gjenværende sklerotisk sone, tilsvarende lamina dura (12).

Det er svært viktig å merke seg at mange av symptomene beskrevet i forrige avsnitt, vil ha flere fellestrekk med utviklingen av kreft. Derfor er det viktig å følge opp pasienten nøye, og eventuelt henvise til spesialist om diagnosen er usikker.

Enhver forandring i kjeven kan mistenkes å være kreft, inntil annet er bevist. Særlig brystkreft har en tendens til å metastasere til ben, og i sjeldne tilfeller ser vi metastase til kjevene (24). Vevsbiopsi skal likevel **bare** utføres ved mistanke om metastatisk sykdom, da dette inngrepet vil traumatisere området ytterligere og redusere pasientens prognose (5).



Ovenfor sees til venstre et klinisk bilde av metastase til munnhulen og til høyre et røntgenologisk bilde av det samme. Bildene er tatt ved Det Odontologiske Fakultet, UiO. (Med tillatelse fra Bente B. Herlofson.)

2.14 Histologisk bilde

Ruggiero m.fl. (35) beskrev det mikroskopiske bildet av bisfosfonatindusert osteonekrose som "nekrotisk ben med bakterielt debris og granulasjonsvev".

Nylig er det påvist actinomyces hos enkelte pasienter som er rammet av "infeksiøs" osteoradionekrose (40,41), men også ved alvorlig osteomyelitt etter bisfosfonatbehandling har man registrert funn av actinomyces-kolonier (42). I en histomorfolgisk undersøkelse fra Johannes Gutenberg Universitet, er det sammenliknet analyser fra infeksiøs osteoradionekrose (IORN) og bisfosfonatindusert osteonekrose (ONJ) (25). Undersøkelsen hadde følgende resultater:

- Non-vitalt ben ble observert i alle kasus. Nekrosemønsteret varierte i IORN og ONJ. Den typiske IORN-funnet hadde utvidede homogene områder med fullstendig bennekrose, mens ONJ-forandringene bestod av multiple, partielt konfluerende områder av nekrotisk ben, som hadde et "honeycomb"-utseende på grunn av residualnøster av vitalt ben.
- Inflammasjonsinfiltrat ble funnet i alle kasus. Inflammasjonsinfiltratet bestod av nøytrofile granulocytter, lymfocytter og plasmaceller. I margrommene kunne man se fibrose, samt ikke-keratinisert epitelproliferasjon i de margrommene som dekket bentrabekulae.
- Obliterasjon av blodkar ble bare oppdaget i noen få tilfeller. I bisfosfonatgruppen fant man i arteria media og intima økt cellularitet, mens det i tilsvarende område i IORN-gruppen ble funnet hyalinisering og celletap.

- Felles for alle kasus var også funn av actinomyces-kolonier. Bakteriene var festet til nekrotisk ben og hadde et utseende som liknet bemerkelsesverdig på erosjoner, årsaken til dette var at benvevet hadde flere irregulære konturer. Mellom bakteriekoloniene observerte man nøytrofile granulocytter. Fra et klinisk standpunkt spekuleres det i om disse organismene kan være involvert i den kroniske, ikke-helende inflammasjonsprosessen og medvirkende årsak til pussdannelse.
- Flere osteoklaster ble sett i begge gruppene, disse cellene var lokalisert i nær kontakt med ben, og karakteristisk inkorporert i lakunaer som tegn på benresorpsjon. I disse områdene var ikke benet gjennomgående nekrotisk, fordi enkelte osteocytter var synlige i bildet (dominerende i bisfosfonatgruppen) (25).

2.15 Epidemiologi

Det foreligger data som indikerer at ikke alle bisfosfonatbrukere med tiden utvikler osteonekrose i kjeven. Det er foreslått at individuelle genetiske variasjoner i legemiddelmetabolisme eller i skjelettets homeostase, også kan forklare en forskjell i mottagelighet for å utvikle ONJ. Den eksakte insidensen av bisfosfonat-assosiert ONJ er ukjent, men varierer fra 0,03% og til 10,5% i publiserte rapporter. Årsaken til denne store variasjonen kan skyldes manglende gjenkjennelse av tilstanden, dvs. en underreportering av tilfeller, og også det faktum at det ikke er gjennomført noen kohort-studier for epidemiologiske undersøkelser. Likevel går den kollektive oppfatningen ut på at det er en ekstrem lav insidens av ONJ hos pasienter som har brukt bisfosfonater i under 12 måneder. I litteraturen er det funnet en gjennomsnittlig median på 25 måneder, fra starten av bisfosfonatbehandlingen og til man har sett en utvikling av ONJ (51). Det er derfor foreslått at de kumulative effektene av dose og tidsutstrekning har en avgjørende rolle for manifestasjonen av denne tilstanden (43).

Nedenfor finnes en oversikt som viser "sannsynlig" frekvens av ONJ hos kreftpasienter behandlet med bisfosfonater, med forbehold om at data ikke er helt oppdatert:

ONJ in Cancer Patients Treated With Bisphosphonates Frequency Estimates

Database	Frequency estimate	Assessment
Spontaneous reports	875 of 2.9 million (0.03%)	Likely under-estimate
Controlled clinical trials	6 of 4056 pts (0.15%)	Follow-up needs to be updated
MDACC	33 of 4000 pt (0.83%)	Likely under-estimate
Web-based survey (Durie)	75 of 1203 (6.2%) of respondents reported ONJ	Very likely over-estimate
Bamias study	17 of 252 (6.7%) txed since 1997 and examined	Limited population

Figur 2: (Hentet med tillatelse fra Mark M. Schubert; "Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw"
http://faculty.washington.edu/mschuber/oralm526/lect_notes/2007%20ONJ.pdf
(44)

3 Hva er bisfosfonater?

3.1 Introduksjon

Bisfosfonater er ikke-hormonelle legemidler (34), og enzymresistente analoger til pyrofosfat der P-O-P strukturen er erstattet med P-C-P (33). Tidligere ble det brukt store mengder pyrofosfat i industrien fordi det hemmet utfellingen av kalsiumkarbonat. Pyrofosfat bindes til kalsiumfosfat og hemmer dannelsen av kalsiumfosfatkrystaller. (Det ble også brukt som en tilsetning i tannpasta for å forhindre tannstensdannelse). Bisfosfonater utviser en liknende fysisk/kjemisk aktivitet, men gjennomgår ikke enzymatisk hydrolyse. Bisfosfonater karakteriseres av to karbon-fosfatbindinger, og spesifisiteten avhenger av variasjoner i sidekjedene (32). Legemiddelet har svært høy affinitet til hydroksylapatittkrystaller og minsker tap av benmasse ved at de blant annet hemmer osteoklastenes aktivitet (33). Den spesifikke mekanismen for hvordan dette foregår er ukjent, men det finnes ulike teorier.

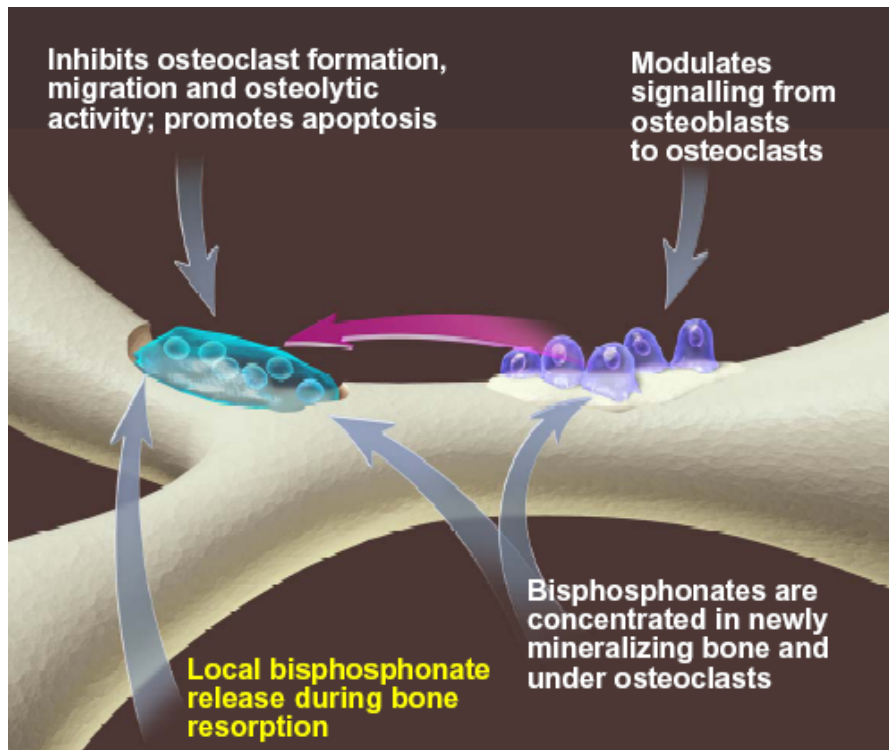
3.2 Virkningsmekanismer

Den ledende teorien bygger på at **osteoklastenes virkning hemmes** (8). Bisfosfonater inkorporeres i osteoklaster og vil kunne forstyrre cytoskjelettet og vesikulær trafikk. Dette fører til at resorpsjonen stopper opp ved at osteoklastene gjennomgår apoptose (programmert celledød) (18,32). På molekylært nivå er det postulert at bisfosfonatene modulerer osteoklastfunksjonen ved å interagere med en celleoverflatereseptor eller et intracellulært enzym (35).

Kjevenerne har, som nevnt tidligere, rik blodtilførsel og rask beturnover sammenliknet med andre ben i kroppen. Grunnen til dette er tilstedeværelse av tenner og stor daglig aktivitet (tygging). På grunn av den rike blodtilførselen vil bisfosfonater **konsentreres** i stor grad i dette området. Dette kan være hovedårsaken til at bisfosfonat-indusert nekrose kun er beskrevet i kjevenerne.

Den andre teorien som foreligger, bygger på at noen **bisfosfonater virker på benets angiogenese**. Dette gjelder pamidronate og zoledronate. Ved å hemme angiogenesen (nydannelse av kapillærer), reduseres benets vaskularitet med påfølgende avaskulær nekrose og nedsatt evne til regenerasjon og tilheling. Dette er bevist både in vitro og i rottestudier. Denne teorien forsterkes ved at det eksponerte benet er uten blødning. Teorien svekkes imidlertid ved det faktum at mer potente legemidler som også virker på angiogenesen, eks. thalidomide, ikke har resultert i nekrose av ben i kjeven (8). Legemidlenes potens vil bli diskutert.

Nedenfor finnes det en oversikt over bisfosfonatenes virkningsmekanismer på benturnover:



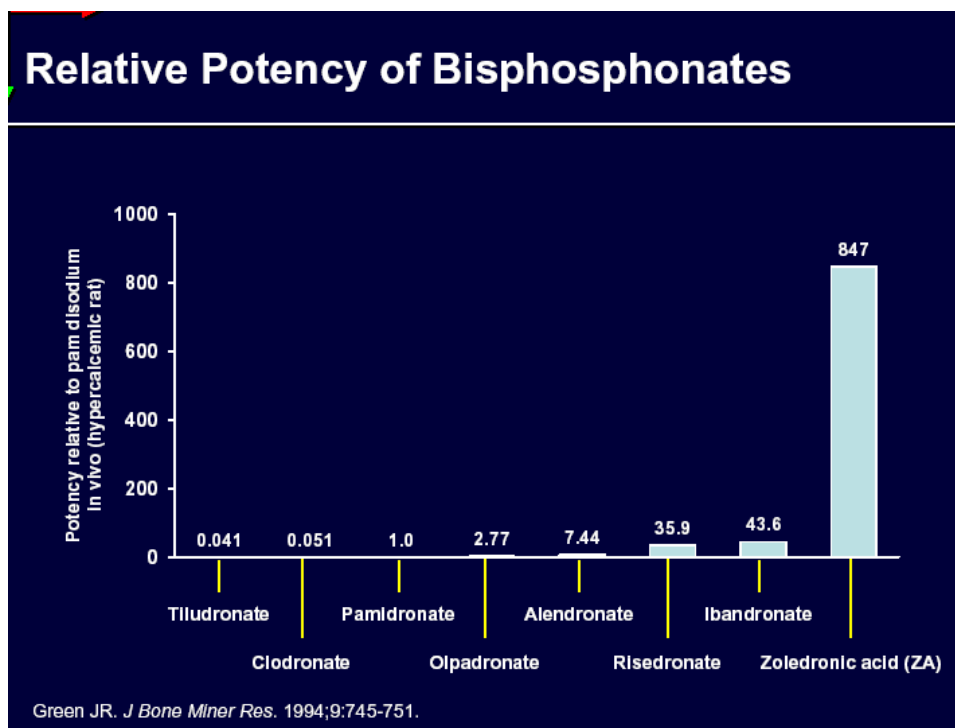
Figur 3: Hentet med tillatelse fra Mark M. Schubert, figur utarbeidet av Novartis "Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw" http://faculty.washington.edu/mschuber/oralm526/lect_notes/2007%20ONJ.pdf (44)

3.3 Ulike varianter av bisfosfonater

	Generisk navn	Salgsnavn
Aminobisfosfonater (Bisfosfonater som inneholder nitrogen)	Pamidronat	Aredia (gis i.v.)
	Alendronat	Fosamax (peroralt)
	Ibandronat	Bondronat (gis i.v.)
	Zoledronat	Zometa (gis i.v.)
	Risendronat	Optinat (peroralt)
Non-aminobisfosfonater (Bisfosfonater som ikke inneholder nitrogen)	Etidronat	Didronat (peroralt)
	Clodronat	Bonefos (peroralt)

Figur 4. Se forøvrig oversikt over ulike bisfosfonaters kjemiske oppbygging, vedlegg.

De virker alle hemmende på osteoklastaktiviteten men har noe ulik potens og virkningsmekanisme. Et legemiddels potens angir den konsentrasjon som er nødvendig for å kunne oppnå 50% av ønsket effekt. Eksempelvis er pamidronate 100 til 700 ganger mer potent enn etidronate. Mens zoledronate er 10 000 til 100 000 ganger mer potent enn etidronate. Det kan altså tyde på at bisfosfonatene som inneholder nitrogen er mer potent enn de som ikke inneholder nitrogen (1). Nitrogenholdige bisfosfonater hemmer farnesyl pyrofosfatase og andre reaksjonsveier i den intracellulære mevalonat "pathway". Resultatet er at den post-translasjonelle modifiseringen av proteiner som Ras og Rho hemmes. Dette medfører begrenset rekruttering eller differensiering av osteoklast-forstadieceller, og også osteoklast celledød. Bisfosfonater som ikke inneholder nitrogen har en annen virkningsmekanisme. Her vil bisfosfonatene endre osteoklastisk cellefunksjon ved å bli metabolisert til cytotoxiske ATP (energiavhengige)-bisfosfonatanaloger (32). Årsaken til den store potensforskjellen mellom pamidronate og zoledronate er ukjent. En mulig forklaring er at zoledronate har en større hemmende effekt på benturnover enn det pamidronate har. Dessuten har zoledronate en større antiangiogenetisk effekt. Angiogenesen hindres altså mer ved bruk av zoledronate sammenlignet med pamidronate (1). Den antiangiogenetiske effekten har gitt interesse for om bisfosfonater også kan brukes indirekte som et anti-tumor agens (35). Bisfosfonatenes hemming av benresorpsjon vil hindre vekst og spredning av tumor (personlig meddelelse fra Marx).



Figur 5: Hentet med tillatelse fra Mark M. Schubert, "Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw"
http://faculty.washington.edu/mschuber/oralm526/lect_notes/2007%20ONJ.pdf (44)

3.4 Bruksområder

Bisfosfonater som administreres peroralt, og som er lite til middels potente, brukes i dag for å stabilisere bentap. Osteoporose er den vanligste årsak til dette bentapet og rammer hyppigst kvinner etter overgangsalderen. (Ifølge Tidsskrift for Den norske lægeforening har ca. 30 % av norske kvinner osteoporose ved 70-års alder (58)). I forbindelse med osteoporosebehandling benyttes særlig etidronate, risendronate og alendronate, alle for å opprettholde høy bentetthet (BMD: bone mineral density) ved å hindre resorpsjon av benet. Spesielt forebygges frakturer i form av kompresjonsbrudd i kolumna. Sykdommen holdes på denne måten under kontroll, men behandlingen har ingen kurativ virkning. Noen pasienter får økt livskvalitet.

Bisfosfonater brukes også i stor utstrekning til behandling av skjelettmetastaser ved ulike typer kreft bl.a. relatert til bryst-, lunge-, prostata- og nyrekreft. I denne behandlingen kreves mer potente bisfosfonater som administreres intravenøst. Eksempler på disse legemidlene er pamidronate og zoledronate. De har vist seg å hemme osteoklastaktiviteten irreversibelt og det er for det meste i disse tilfellene vi ser nekrose i kjevene. Pamidronate og zoledronate brukes i tillegg i behandlingen av multippel myelom, alvorlig hyperkalsemi og Paget`s disease.

Hos kreftpasienter vil bisfosfonater føre til nedsatt spredningsmulighet for kreftcellene. De klarer ikke å resorbere benvevet og får redusert plass til spredning, uansett hvor mye osteoklastaktiverende faktorer de produserer. Samtidig vil bisfosfonatene hemme cellenes generelle angiogenese slik at kreftcellene heller ikke får næring til spredning (8).

Pamidronate og zoledronate er begge bisfosfonater som administreres intravenøst. 90 mg pamidronate doseres hver 3.-4. uke over en periode på to eller flere timer. Zoledronate er et mer potent legemiddel. Her trengs det bare 4 mg zoledronate hver 4.uke, administrert i løpet av 15 minutter. Den korte administreringstiden som zoledronate krever sammenlignet med pamidronate har gjort at flere pasienter har gått over til zoledronate etter at det ble presentert på markedet (22,35).

Andre mer ukjente indikasjonsområder(under utprøving) for bruk av bisfosfonater er for eksempel i sammenheng med behandling av periodontitt (47), og også i forbindelse med kjeveortopedisk behandling (48). Når det gjelder bentap i forbindelse med periodontitt, er dette et resultat av inflammatoriske reaksjoner som stimulerer osteoklastisk benresorpsjon. Bisfosfonater hemmer benresorpsjon og øker benmassen. En 12-måneders studie er utført blant pasienter med moderat til alvorlig kronisk periodontitt, for å undersøke effekten av bisfosfonatbehandling som supplement til ikke-operativ periodontitt-behandling. Resultatene fra denne undersøkelsen avdekket at bisfosfonatbehandlingen forbedret det kliniske bildet (47). Videre er det gjort eksperimentelle forsøk der det er funnet at bisfosfonater gir økt motstand mot

kjeveortopedisk tilbakefall etter endt behandling (49, 50). Dette kan også indikere at kjeveortopedisk tannforflytning hos pasienter som bruker bisfosfonater, kan forløpe senere enn normalt. Hvis den kjeveortopediske behandlingen forlenges i tid for å oppnå resultater, har man nå spekulert i om dette også kan øke den potensielle risikoen for osteonekrose i kjevene (48).

3.5 Farmakokinetikk og generelle bivirkninger

Bisfosfonater har lav intestinal absorpsjon og nesten 50 % vil lagres i skjelettet (noe variasjon avhengig av hvilken type bisfosfonat det er snakk om). Resten skilles ut via nyrene uten å bli metabolisert (32). Generelt vil mindre enn 1 % av den gitte dosen til et oralt administrert bisfosfonat absorberes av GI-traktus, mens over 50 % av den gitte dosen til et intravenøst administrert bisfosfonat vil være biotilgjengelig for inkorporering i benmatrix. Dette kan forklare det faktum at pasienter som har mottatt bisfosfonater intravenøst, har en høyere prevalens av osteonekrose i kjeven (51). Bisfosfonater akkumuleres i benvev, og metaboliseres i svært liten grad. Estimert halveringstid for alendronate er for eksempel opp mot 12 år (27). Som et bevis på nedsatt benturnover som følge av bisfosfonatbruk (særlig zoledronate), vil man kunne se senkede nivåer av urinmarkører for benresorpsjon: N-telepeptid, pyridinolin, deoksypridinolin, hydroksyprolin og kalsium (36).

I tillegg til bisfosfonatindusert osteonekrose i kjeven forekommer også andre kjente bivirkninger knyttet til bruk av dette legemiddelet (1,21,37):

- Gastrointestinale symptomer
- Benmargsdepresjon
- Trombocytopeni
- Forkjølelsesliknende symptomer
- Anemi
- Ødemdannelse
- Varierende pyrexi (feber)
- Nedsatt nyrefunksjon
- Hypokalsemi

Faktorer som kan ha innvirkning på osteonekrose i kjeven er følgende (38):

- Om legemiddelet har antiangiogenetisk effekt (pamidronat og zoledronat)
- **Varigheten** av bisfosfonatbehandlingen
- Hvordan legemidlet administreres

4 Hvordan unngå bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene?

Når osteonekrose i kjevene først har oppstått, er tilstanden svært vanskelig å behandle. Derfor ønsker man først og fremst å forebygge tilstanden ved å gi konkrete retningslinjer, samt informere helsepersonell om denne mulige komplikasjon til bisfosfonatbehandling (31). Det kan være lurt å oppdatere helseskjema med konkrete spørsmål vedrørende bruk av bisfosfonater, for å lettere kunne identifisere disse pasientene.

Før en onkolog igangsetter bisfosfonat-behandling, bør pasienten henvises til en erfaren tannlege eller oralkirurg/annen spesialist, for å gjennomgå en omfattende tann- og munnhuleundersøkelse (5,8,22). Det bør nevnes at jevnlig kommunikasjon mellom onkolog og samarbeidende spesialist er svært viktig (5,18), og at onkologen avventer initiering av bisfosfonatbehandling inntil all dental/oral-kirurgisk behandling er utført, (se punktliste nedenfor). Årsaken til dette er at en ønsker å eliminere alle risikofaktorer hos pasienten, slik at sannsynligheten for en osteonekroseutvikling begrenses. Dersom en pasients prognose tilsier at det å utsette bisfosfonatbehandling, (til fordel for oral undersøkelse/behandling i forkant) vil være risikabelt, må man selvsagt lytte til onkologens avgjørelse. Liv og helse går foran *mulige* komplikasjoner som kan oppstå i forbindelse med bisfosfonatbehandling (5,8).

En oral undersøkelse av risikopasienter, dvs. pasienter som skal påbegynne behandling med bisfosfonater i nær fremtid, bør omfatte følgende (8):

- Full klinisk og røntgenologisk undersøkelse som inkluderer OPG, bitewing og individuelle periapikale bilder der dette er indisert. Man legger vekt på å diagnostisere og behandle pågående infeksjonstilstander, f.eks. periodontitt og apikal periodontitt, i tillegg til å eliminere annen patologi som kan innebære økt risiko for pasienten.
- Ekstrahere tenner med dårlig eller mistenkelig prognose. Dokumenter begrunnelsen i journalen.
- Periodontitt-behandling; eliminere infeksjon ved scaling/kirurgiske inngrep, som også involverer fjerning av periodontalt vev som er rammet.
- Karieskontroll. Konserverende/restaurerende behandling bør utføres om mulig. Ved dype karieslesjoner og tannabscesser bør tennene ekstraheres.
- Endodontisk behandling der dette er nødvendig, eventuelt *revidere* mangelfulle rotfyllinger.
- Kontrollér avtagbare proteser for gnagsår og annen irritasjon (husk at soppinfeksjoner er svært vanlig, skal også behandles!), dette for å unngå enhver bløtvevsskade. Be pasienten ta protesen ut om natten.
- Fjern tannsten, skarpe tann- og fyllingskanter.
- Grundig profylakseinstruksjon; optimal hygiene er viktig, fluortilskudd

- Retinerte tenner som er dekket av ben og bløtvev kan ligge, men i de tilfellene der det er kommunikasjon til munnhulen bør tennene fjernes.
- *Store* tori mandibulae, eller eksostoser i palatinal midtlinje med tynn overliggende mucosa, er anbefalt fjernet minst 1 måned før påbegynnning av bisfosfonatbehandling.

Som en generell regel;

- Hvis en pasient **bare** behøver non-operativ behandling, som f.eks. tannrens (profylakse), fluortiltak, tannrestaurering, protese osv., trenger **ikke** bisfosfonatbehandlingen utsettes fra planlagt dato.
- Hvis pasienten **derimot** trenger operative inngrep i form av ekstraksjoner, periodontal kirurgi eller endodontisk behandling, bør planlagt bisfosfonatbehandling **utsettes i en måned**, for å sikre tilstrekkelig tid for ben-, og bløtvevstilheling. Ved å redusere pasientens behov for dentale inngrep i nær fremtid, kan man minske risikoen for osteonekrose i kjevene, etter at bisfosfonatbehandling er satt i gang (8).

Ved operative inngrep i munnhulen kort tid før påbegynnning av bisfosfonatbehandling, er det anbefalt (ikke obligatorisk!) å gi bakteriell antibiotikaprofylakse. Dette er ikke nødvendig ved non-operative inngrep, hvis det da ikke eksisterer *andre* risikomomenter hos pasienten som tilsier dette, f.eks. høy alder, nedsatt immunforsvar, samtidig behandling med østrogen eller glukokortikoider m.m. Standardvalg for antibiotikaprofylakse er penicillin, ved penicillinallergi kan man bruke en kombinasjon av quinoloner eller erytromycin og metronidazol. Klindamycin alene er ikke anbefalt, pga. dets manglende effekt mot actinomyces og liknende arter. I kasus der pasienten i tillegg er utsatt for periodontale infeksjoner, kan det brukes en kombinasjonsbehandling med amoxicillin/metronidazol, ev. klindamycin/azithromycin for å dekke over periodontal mikroflora (8, 26).

Pasienter som bruker bisfosfonater er ikke kandidater for implantatbehandling, da dette vil kunne medføre tap av tannimplantat og eksponering av ben (8). Det er ikke nevnt noen forskjeller i retningslinjer avhengig av om legemidlene er administrert oralt eller intravenøst. Likevel er det antydning at pasienter som har gjennomgått strålebehandling, og som derfor har liknende orale komplikasjoner som en har sett hos pasienter som bruker bisfosfonater, ikke umiddelbart bør ekskluderes som kasus for implantatbehandling. Det er hevdet at disse pasientene, som rammes av vevsødeleggelse og kariesrelaterte tanntap, ofte ikke har noe annet valg for oral rehabilitering enn nettopp implantater (55). Interessant er det at noen forskere har foreslått at lokal bruk av bisfosfonater kan indusere osteogenese på implantatoverflaten (56, 57). Det er likevel viktig å være klar over at pasienter som har brukt bisfosfonater over lengre tid, kan møte

problemer om de gjennomgår implantatbehandling eller bentransplantasjon. Det er fremdeles lite publisert materiale som beskriver dette (55), men en studie fra juli 2006 indikerte at tannimplantater stod for 3,4 % (av totalt 117 kasus) med smertefull refraktær beneksponering i kjeven hos pasienter som hadde brukt bisfosfonater over lengre tid (8).

Hos pasienter som **allerede** bruker intravenøst administrerte bisfosfonater, er det flere viktige hensyn å ta:

- Pasientene bør følges opp av tannlege/spesialist, helst hver 3-4 måned (8).
- Grundig karieskontroll (23).
- Pasientenes orale hygiene kontrolleres nøye, fordi enhver sykdomstilstand som kan oppstå i munnhulen er en potensiell risiko for osteonekroseutvikling.
- Hygienen bør være såpass optimal at man kan **unngå ekstraksjoner i så stor grad det er mulig** (8).
- Unngå periodontalkirurgiske inngrep (8).
- Munnhulen skal undersøkes grundig etter tegn på bennekrose, altså eksponering av ben, i de områdene som er mest utsatt (lingualt, helt posteriort i mandibelen, er overrepresentert) (22).
- Behandler bør være på jakt etter radiologiske funn som f.eks. osteolyse, osteosklerose, utvidede rothinner og furkasjonsinvolvement (8).
- Dentale infeksjoner bør behandles endodontisk og med minimal kirurgisk intervensjon, da det er vist at ekstraksjoner har induisert de fleste kasus med ONJ. Om ekstraksjon likevel er eneste utvei, kan man vurdere om antibiotikaproylaksis er nødvendig, ev. henvise til spesialist for fjernelse (23).
- Dersom en tann ikke er restaurerbar pga. karies, er det bedre å foretrekke rotbehandling og ev. kutte av kronen, alt for å slippe en ekstraksjon som traumatiserer munnhulen (5,26). Obs! Vær forsiktig mht. hvor kofferdam-klammerne plasseres, slik at en unngår skade av mucosa med påfølgende inflammasjon og tap av bløtvev (23).
- I tenner med furkasjonsinvolvement bør røttene spaltes, og kronen slipes ned/tilpasses, slik at muligheten for rengjøring tilrettelegges og man slipper å fjerne tannen. Proteser bør, som før behandling, kontrolleres for gnagsår og friksjon, eventuelt kan man smøre proteseantene med en myk gelè (8).

All elektiv behandling som omfatter kjevene, dvs. fjerning av visdomstenner, tori eller innsetting av implantater er i denne perioden kontraindisert (8). Med hensyn til implantater, som helst bør unngås, kan det være en ide å diskutere andre behandlingsalternativer med pasienten, f.eks. broer og partielle proteser.

For pasienter som bruker oralt administrerte bisfosfonater, er risikoen for ONJ lavere. Det er likevel viktig å ta i bruk de samme retningslinjene som nevnt over,

hos de pasienter som har brukt oralt administrerte bisfosfonater i mer enn tre år. For pasienter som har brukt oralt administrerte bisfosfonater i kortere perioder, er følgende punkter foreslått (23):

- Bruk av klorheksidin-skylling før og etter ekstraksjoner.
- Etter ekstraksjoner bør pasienten følges opp helt til ekstraksjonalveolen er fullstendig tilhelt.
- Tilstrebe atraumatiske ekstraksjoner der det er mulig, helst uten opplegging av mucoperiostal lapp.
- Behov for antibiotikaproylakse vurderes individuelt.

En klinisk problemstilling når det gjelder videre behandling av disse pasientene, er at bisfosfonatene som kjent har en svært lang halveringstid, legemidlet lagres over lengre tid i kroppens benvev (18), og vil derfor innskrenke mulige behandlingsalternativer. Flere år etter avsluttet bisfosfonatbehandling vil pasienten i teorien være utsatt for osteonekrose i kjeven, og behandler må ta spesielle forholdsregler (23,28). Om det er like risikabelt å ekstrahere tenner eller gjøre kirurgiske inngrep i munnhulen som i kasus med bestrålte kjever, er usikkert. Forskningsmaterialet er ikke stort nok, og det er ikke lenge siden selve temaet bisfosfonater/ osteonekrose i kjeven så dagens lys. Men for å være på den sikre siden kan det lønne seg å vurdere ulike behandlingsalternativer nøyere, f.eks. bemerke seg hvilke alternativer som bør unngås, (som nevnt punktvis over), når man skal behandle en pasient som har en forhistorie med bruk av bisfosfonater (22).

5 Behandling av pasienter med osteonekrose i kjevene

Dersom en klinisk undersøkelse avdekker bennekrose, er det anbefalt å henvise pasienten videre til en oralkirurg/kjevekirurg. Når bennekrosen først har oppstått, innebærer det en stor utfordring for behandler. Pasienten bør først og fremst informeres om tilstanden (31); at eksponert ben i kjevene er svært vanskelig å behandle og ofte irreversibel (8). Da blottlagt ben ikke er lett å holde rent (30), i tillegg til at det kan være smertefullt, vil det raskt kunne samle seg bakterier i området. Derfor vil mye av behandlingen dreie seg om symptomlindring og infeksjonskontroll (21,26). Mange behandlingsalternativer er utprøvd, uten å ha gitt fullverdig resultat. Situasjonen kan ofte forverres ved operative inngrep i området, og øke omfanget av bennekrosen. Eksempler på dette er forsøk på **debridering** (dvs. der man fjerner dødt, skadet eller infeksjøs vev for å øke tilhelingspotensialet av resterende vev), og radikale **reseksjoner** av nekrotisk ben (43). I tillegg til disse metodene har man prøvd å dekke over den eksponerte benforandringen med lapper, og også konturerere benområdet. Alle disse metodene har gitt mangelfulle resultater hittil, om ikke traumatisert problemområdet ytterligere, med påfølgende symptomforverring og økt risiko for patologisk kjevefraktur.

Som et resultat av disse observasjonene, har man forbeholdt kirurgi til de kasus som responderer dårlig på non-operative inngrep, og til de tilfeller der symptomer i form av smerte og infeksjon vedvarer over lengre tid. Likevel vil kirurgisk inngrep innebære en økt risiko for videre beneksponering, økt smerte, og redusert funksjon, med påfølgende redusert livskvalitet. Å runde av skarpe benkanter som forårsaker bløtvevsinflammasjon/smerte er aktuelt, men debrideringskirurgi er ikke anbefalt. Bisfosfonater konsentreres i hele kjeven, ikke bare i problemområdet. Derfor er det komplisert å gjøre forsøk på debridering til en oppnår frisk benavgrensning (8).

Videre har en forsøkt å behandle bisfosfonatindusert kjevenekrose vha. **hyperbar oksygen** (35). Hensikten med hyperbar oksygenering er å reversere benets hypoksiske tilstand og øke leukocyttenes mikrobedrap. Økt oksygennivå i interstitiell plasma gir økt neoangiogenese og større tilgang for vertens immunsystem (14). Man har også effekt på overlevelse og toxinproduksjon hos noen anaerobe og fakultative mikrober pga dannelsen av frie radikaler (52).

I motsetning til osteoradionekrose, der denne metoden kan være effektiv i et hypoksiske/ hypovaskulært miljø for å oppnå revaskularisering av ben, fungerer denne metoden dårlig der nekrosen skyldes bisfosfonater (8). Det spekuleres i årsaken til dette, og det er fremmet et forslag om at selve benmetabolismen er endret i så stor grad, at revaskularisering alene ikke er tilstrekkelig for å reversere forandringen. Forsøk har helt initialt gitt håp om tilheling, men dette har vist seg å gå tilbake (22).

Å seponere bisfosfonatbehandling vil ikke være et godt alternativ hos de fleste, og det er flere grunner til det. Legemidlene har en svært stabiliserende effekt på bl.a. metastaser i benvev, det sier seg selv at seponering kan utelukkes der dette vil øke morbiditeten blant kreftpasienter (8,27). Med den lange halveringstiden til legemidlene vil bisfosfonater befinne seg i kroppens benvev i årevis (over 10år) etter avsluttet behandling. Å oppnå normal osteoklastfunksjon etter seponering går svært gradvis, derfor har det liten klinisk hensikt å seponere legemidlet for å oppnå symptomlindring. Når det er sagt; noen undersøkelser har vist økt tilheling i bløtvev/periost hos pasienter som måneder tidligere har sluttet med bisfosfonater. Om det er *fravær* av anti-angiogenetisk effekt som gir utslag i tilhelingsresponsen er usikkert, men det *kan* være en sammenheng (27). Dersom det ikke finnes noen kreft-relatert indikasjon for å bruke legemidlene kan behandelende lege vurdere å avslutte bisfosfonatbehandlingen (8).

Hvilke alternativer har vi da igjen, for å behandle bisfosfonatindusert osteonekroser i kjeven?

Svaret er at noen pasienter **må**, og **kan** leve med eksponerte benområder i kjeven. Terapi bør rettes mot fravær/kontroll av smerter og infeksjon, og beskytte området mot videre utbredelse av nekrose. Nekrosen i seg selv kan ofte være asymptomatisk, men om det foreligger en *sekundærinfeksjon* vil en tidligere symptomfri pasient oppleve store plager. Infeksjonen vil kunne spre seg og resultere i cellulitt/fistel-dannelse, som i noen alvorlige kasus kan innebære sykehusinnleggelse (8).

Det er foreslått å fokusere på langtidsbruk av antibiotika (og noen ganger permanent), penicillin V-K 500mg 4 ganger daglig initialt, senere "vedlikeholdsfasen" redusert til to ganger daglig (26), ofte i kombinasjon med 0,12% klorheksidin . Dette regimet baserer seg på hyppige funn av actinomyces i benfragmentene som er hentet fra pasientene med denne tilstanden. Pasienter som har fått dette behandlingsregimet, har vist positiv klinisk respons. Ved refraktære eller symptomatiske kasus kan en legge til metronidazol 500mg 3 ganger daglig (8). For å finne den antibiotikakuren som responderer best kan det lønne seg å dyrke mikrobiologisk kultur, (aerobe, anaerobe og fungale bakterier). Ved funn av fungi vil nystatin, amfotericin B og flukonazol være gode behandlingsalternativer (26). Det er viktig å huske på at ved fungale infeksjoner skal behandlingen vare 2 uker etter klinisk symptomfrihet, residiver skyldes nesten alltid *for kort* behandlingsvarighet.

6 Informasjonsskriv til pasienter som bruker bisfosfonater

Dette er en oversettelse av informasjonsskrivet, *“For the dental patient”*, skrevet av “ADA Division of Communications, in cooperation with The Journal of the American Dental Association and the ADA Council on Scientific Affairs” (53). Informasjonsskrivet, som ble utgitt i juli 2006, skal gi generell informasjon omkring tannbehandling. Det er ment som et utgangspunkt for diskusjon mellom pasient og tannlege angående mulige behandlingsalternativer. Det er ingen erstatning for tannlegens ekspertise i hvert enkelt tilfelle.

Bisfosfonater og din orale helse

Hvis du bruker bisfosfonater for å forebygge eller behandle osteoporose, eller som en del av kreftbehandling, bør du rådføre deg med din tannlege. Grunnen til dette er:

Noen bisfosfonater (for eksempel Fosamax) tas peroralt for å forebygge eller behandle osteoporose og Paget`s sykdom. Andre, for eksempel Zometa og Aredia, administreres intravenøst. De to sistnevnte brukes i forbindelse med kreftbehandling for å redusere smerter i ben, samt begrense alvorlig hyperkalsemi assosiert med metastatisk brystkreft, prostatakreft og multippelt myelom.

I sjeldne tilfeller kan det, hos personer som behandles med bisfosfonater, utvikles osteonekrose i kjeven. Denne tilstanden fører til bentap og ødeleggelse av kjevebenet. Noen av symptomene som forekommer er:

- Smerte, hevelse og infeksjon i tannkjøttet
- Sårt tannkjøtt som ikke tilheler etter skade/tanntrekking/andre kirurgiske inngrep
- Løse tenner
- Nummenhet i kjeven
- Utsiv av puss
- Synlig ben i kjeven

Hvis du gjennomgår intravenøs bisfosfonat-terapi (eller har gjennomgått det siste året), og opplever noen av disse symptomene, må du straks ta kontakt med din onkolog eller tannlege.

Enda sjeldnere har osteonekrose oppstått hos pasienter som bruker bisfosfonater i tablettform for forebygging og behandling av osteoporose eller Paget`s sykdom.

De fleste tilfeller av osteonekrose i kjeven som assosieres med bruk av bisfosfonater, diagnostiseres etter at en tann er fjernet. Tilstanden kan også oppstå spontant. Inngrep som fjerning av en tann eller andre kirurgiske inngrep som involverer ben, kan dessuten forverre situasjonen. Pasienter som mottar intravenøse bisfosfonater bør, om mulig, unngå omfattende behandlinger i munnhulen. Risikoen for at osteonekrose i kjeven oppstår hos pasienter som bruker orale bisfosfonater er *tilsynelatende* lav.

Er du i risikogruppen?

Da osteonekrose i kjeven oppstår sjelden, er det umulig å forutsi hvem som vil utvikle tilstanden. I diagnostiseringen av osteonekrose kan røntgen og mikrobiologiske tester benyttes. Behandling kan inkludere antibiotika, klorheksidinskylling og justering av ev. proteser. Små inngrep kan være nødvendig for å fjerne skadet vev og for å redusere skarpe benkanter. Kirurgi bør unngås, da dette kan forverre situasjonen. **Det er bred enighet om at god munnhygiene, i kombinasjon med regelmessig kontroll hos tannlege, er den beste måten å redusere risikoen for å utvikle osteonekrose.**

Kreftbehandling og oral helse

Tannbehandling er en viktig del av det infeksjonsforebyggende arbeidet i forkant av kreftbehandling, og tannlege bør involveres så fort som mulig når kreftdiagnosen er klar. Hvis du skal gjennomgå behandling bør du gjøre følgende:

- Informer din tannlege om at du skal behandles for kreft.
- Avtal en undersøkelse og profesjonell rengjøring hos tannlege før behandlingen starter.
- Diskuter prosedyrer som fjernelse av tenner eller implantatbehandling med onkologen før kreftbehandlingen starter.
- Be tannlegen din kontrollere, og eventuelt justere dine avtagbare proteser hvis du benytter dette.
- Informer din tannlege og lege om følgende oppstår: Blødende tannkjøtt, smerter, unormal følelse i tenner/tannkjøtt, eller tegn til infeksjon i munnhulen.
- Oppdater helseskjemaet hos din tannlege for å inkludere kreftdiagnosen, og eventuell behandling du har gjennomgått/skal gjennomgå.
- Sørg for at din tannlege har navn og telefonnummer til din fastlege, og omvendt.

Del 2: Spørreundersøkelse

1 Metodebeskrivelse

I løpet av høsten 2006 har vi utviklet et elektronisk spørreskjema med totalt 29 spørsmål. Målgruppen for undersøkelsen var medlemmer av NFOKOM (Norsk Forening for Oral Kirurgi og Oral Medisin)

Målet med spørreskjemaet var å kartlegge:

- kunnskap omkring bisfosfonater
- utbredelse av osteonekrose i kjevene
- bruk av bisfosfonater blant relevante kasus (pasienter) her i Norge.

Rent teknisk utviklet vi, i samarbeid med en webutvikler, et spørreskjema som sørget for å lagre svarene i en database på en sikker måte. Hver respondent ble automatisk adskilt med unike ID'er, noe som gjorde det enkelt å skille besvarelsene fra hverandre i ettertid, uten at det gikk utover anonymiteten.

Utad var det viktig for oss å presentere et lettfattelig spørreskjema, som innbydde til besvarelse. Vi valgte å presentere ett enkelt spørsmål av gangen, og lot respondentene klikke 'Neste' når de var klare for å gå videre til neste spørsmål. Spørreskjemaet ble utformet slik at man kunne velge en kortere vei i de tilfellene der det ikke var relevante kasus å rapportere om. Ved å presentere ett og ett spørsmål ga vi alle respondenter en sømløs opplevelse, uavhengig av om de faktisk besvarte alle spørsmålene, eller gikk en kortere vei på grunn av ikke relevante kasus.

For å fange målgruppens interesse bestemte vi oss for at veilederen vår, Bente Brokstad Herlofson, skulle sende ut en e-post med forespørsel om å besvare spørreskjemaet. Hun er leder i NFOKOM og har dessuten holdt foredrag om bisfosfonater og mulige bivirkninger av disse legemidlene. Vi vurderte sannsynligheten som større (med hensyn til å få flest mulig svar), hvis hun stod som avsender av e-posten, enn om vi som studenter sendte ut forespørselen.

Innsamlingsperioden strakk seg fra 8. februar til 16. februar 2007. Vi sendte spørreskjemaet til alle medlemmer av NFOKOM som har oppgitt e-postadressen til Bente Brokstad Herlofson. To medlemmer uten e-postadresse ble kontaktet via brev, og oppfordret til å gå inn på linken for å besvare skjemaet dersom tilgang til internett. Totalt mottok 63 personer linken. Etter utgått frist hadde vi mottatt 24 besvarelser.

Spørreskjemaet skulle besvares anonymt ved å klikke på vår medsendte link; <http://www.semikolon.net/uo>. Noen av spørsmålene omhandler, som nevnt innledningsvis, kunnskap respondenten har omkring bisfosfonater:

- Har du kjennskap til bisfosfonater?
- Hvilke bisfosfonater kjenner du til?
- Hvordan har du tilegnet deg kunnskapen?

Deretter kommer to spørsmål som er avgjørende for hvilken vei skjemaet velger:

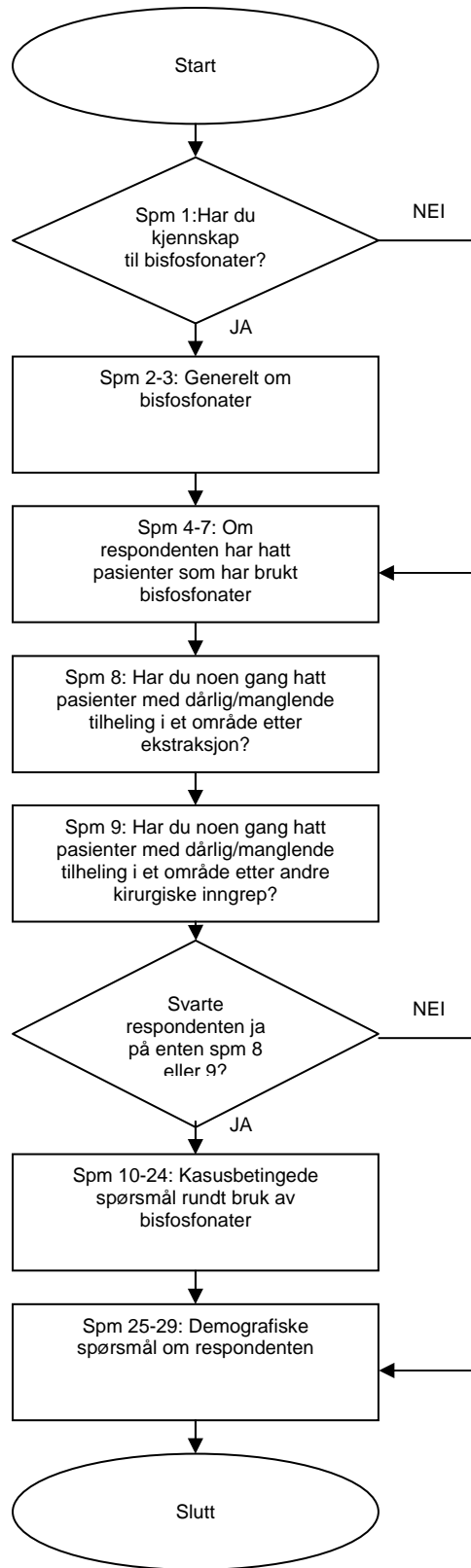
- Har du noen gang hatt manglende tilheling i et område etter ekstraksjon?
- Har du noen gang hatt manglende tilheling i et område etter andre kirurgiske inngrep?

Dersom respondenten bekrefter manglende tilheling blir han/hun presentert for en rekke spørsmål omkring dette. Har derimot respondenten aldri hatt tilfeller med manglende tilheling, kommer han/hun direkte til spørreskjemaets siste spørsmål.

Avslutningsvis ønsket vi å vite litt om han/hun som besvarer skjemaet, dvs. kjønn, alder, utdanning og arbeidssted. Se for øvrig utarbeidet flytdiagram som viser gangen i spørreskjemaet, side 35.

Vi har lagt alle spørsmålene i den elektroniske spørreundersøkelsen som et vedlegg helt til slutt.

2 Flytdiagram



Figur 6

3 Resultater

Resultatene baserer seg på informasjon oppgitt fra 14 spesialister og to spesialistkandidater i oralkirurgi og medisin, og en privatpraktiserende med annen spesialistutdannelse (se tabell 1). Av disse er tolv menn og fem kvinner, mange har tilhørighet til ulike arbeidsplasser. Fem er ansatt ved et universitet, elleve er tilknyttet sykehus, mens tolv er privatpraktiserende.

- 15 av 17 respondenter har kjennskap til legemidlene bisfosfonater.
- Av disse 15 har 13 hørt om Zometa, 15 om Fosamax og 10 om Aredia. En person har også kjennskap til Bondronat, Bonefos og Didronat.
- I hovedsak har de tilegnet seg kunnskap via tidsskrifter, internett og kollegaer. Noen få har også deltatt på kurs/kongresser. Fem personer har dessuten kunnskap basert på egen pasienterfaring.
- 14 av 17 har hatt egne pasienter, eller fått henvist pasienter, som bruker/har brukt bisfosfonater.
- Alle som har hørt om bisfosfonater vet at disse legemidlene kan gi bivirkninger i odontologisk sammenheng.
- 14 av 17 har opplevd dårlig/manglende tilheling i et område etter ekstraksjon.
- 10 av 17 har opplevd dårlig/manglende tilheling i et område etter andre kirurgiske inngrep, som for eksempel ved:
 - fjernelse av visdomstann
 - kirurgisk lukning av oroantral fistel
 - cystektomi
 - periodontal kirurgi
 - bentransplantasjon
 - fjernelse av rotrest
 - rotspissamputasjon
 - reposisjon etter benfraktur med osteosyntese

3.1 Tabell 1: Innsamlet data

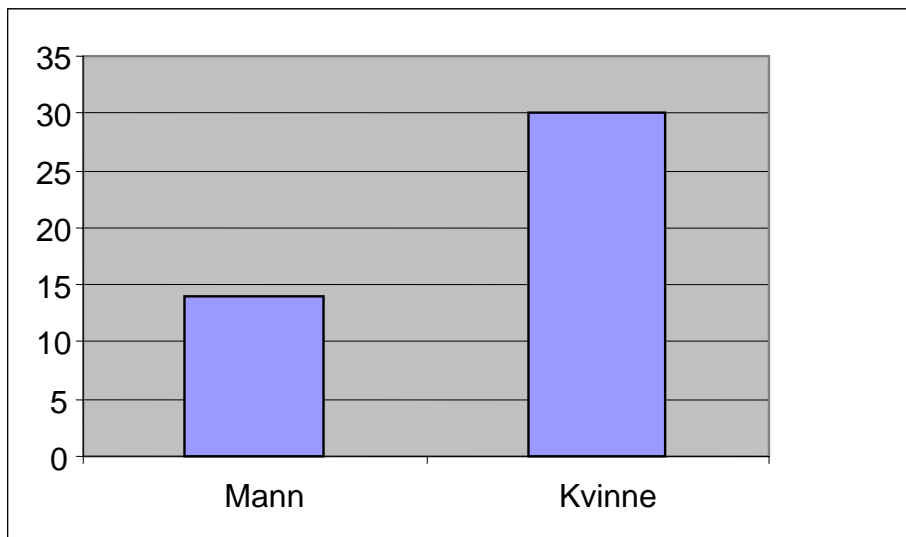
Pasient	Kjønn	Alder (år)	Diagnose	Bisfosfonat	Tilleggs-behandling	Nekrose	Symptomer	Behandling	Resultat
1	M	51-60	Prostatakreft	Aredia	Cytostatika	Maxilla, molar	Smerte, hevelse	Antibiotika, hygieneinstruksjon, klorheksidin skylling	Tilheling
2	K	61-70	Lungekreft	Fosamax	Ingen	Mandibula, molar	Smerte	Antibiotika, hygieneinstruksjon, klorheksidin skylling	Tilheling
3	K	51-60	Osteoporose	Fosamax	Ingen	Mandibula, molar	Smerte	Antibiotika, hygieneinstruksjon, klorheksidin skylling, debridering	Bedring
4	K	61-70	Osteoporose	Fosamax	Ingen	Mandibula, molar	Smerte	Antibiotika, hygieneinstruksjon, klorheksidinskylling, veke	Tilheling
5	K	71-80	Ukjent	Fosamax	Ukjent	Premolarreg.	Smerte	Antibiotika, henvist	Tilheling
6	M	41-50	Ukjent	Ukjent	Ukjent	Mandibula	Smerte	Antibiotika, henvist	Tilheling
7	K	31-40	Ukjent	Ukjent	Ukjent	Mandibula	Smerte	Antibiotika, henvist	Ingen bedring
8	K	>80	Osteoporose	Fosamax	Vet ikke	Maxilla, premolarreg.	Infeksjon	Antibiotika, veke, debridering, sekvestrektomi	Bedring
9	K	71-80	Osteoporose	Fosamax	Ingen	Maxilla, molarreg.	Ingen	Klorheksidinskylling	Tilheling
10	M	>80	Prostatakreft	Aredia	Cytostatika og steroider	Mandibula, molarreg.	Infeksjon	Antibiotika, veke, debridering	Bedring
11	K	51-60	Multipelt myelom	Zometa	Cytostatika	Mandibula	Smerte	Antibiotika, klorheksidinskylling, veke, debridering, sekvestrektomi	Ingen
12	K	51-60	Brystkreft	Zometa	Cytostatika	Mandibula	Smerte, infeksjon, hevelse	Antibiotika, klorheksidinskylling, veke, seponert	Ingen
13	M	61-70	Brystkreft	Zometa	Ukjent	Mandibula	Smerte, infeksjon	Antibiotika, klorheksidinskylling, seponert	Ingen
14	K	51-60	Hyperkalsemi	Fosamax	Ukjent	Mandibula	Smerte	Antibiotika,	Ingen

								klorheksidinskylling	
15	K	61-70	Brystkreft	Fosamax	Cytostatika	Mandibula, molarreg.	Smerte, infeksjon	Hygieneinstruksjon, klorheksidinskylling	Ingen
16	K	71-80	Multippelt myelom	Fosamax	Cytostatika	Mandibula, premolarreg.	Smerte, infeksjon	Hygieneinstruksjon, klorheksidinskylling	Ingen
17	M	61-70	Prostatakraft	Fosamax	Cytostatika	Mandibula, premolarreg.	Smerte, infeksjon	Antibiotika, hygieneinstruksjon, klorheksidinskylling	Tilheling
18	M	61-70	Prostatakraft	Fosamax	Cytostatika	Mandibula, premolarreg.	Smerte, infeksjon	Antibiotika, hygieneinstruksjon, klorheksidinskylling, sekvestrektomi	Bedring
19	M	71-80	Multippelt myelom	Zometa	Cytostatika og steroider	Mandibula, premolarreg.	Infeksjon	Antibiotika, hygieneinstruksjon, klorheksidinskylling, veke, debridering, lukking	Ingen
20	K	41-50	Brystkreft	Zometa	Cytostatika	Mandibula, molarreg.	Smerte, infeksjon	Antibiotika, hygieneinstruksjon, klorheksidinskylling, veke	Bedring
21	K	71-80	Brystkreft	Zometa	Cytostatika og steroider	Maxilla, frontreg.	Infeksjon	Antibiotika, hygieneinstruksjon, klorheksidinskylling	Bedring
22	K	61-70	Lungekreft	Zometa	Cytostatika	Maxilla, premolarreg.	Smerte	Antibiotika, hygieneinstruksjon, klorheksidinskylling, veke	Bedring
23	M	71-80	Osteoporose	Fosamax	Ingen	Mandibula, molarreg.	Smerte, infeksjon	Antibiotika, veke, debridering, seponert	Tilheling
24	M	51-60	Prostatakraft	Zometa	Cytostatika og steroider	Mandibula, premolarreg.	Ingen	Hygieneinstruksjon, klorheksidinskylling, debridering	Ingen bedring
25	K	71-80	Osteoporose	Fosamax	Ingen	Mandibula, premolarreg.	Ingen	Hygieneinstruksjon, klorheksidinskylling, debridering, seponert	Bedring
26	K	61-70	Brystkreft	Zometa	Vet ikke	Maxilla, frontreg.	Infeksjon	Antibiotika, debridering	Bedring
27	M	61-70	Ukjent	Ukjent	Ukjent	Mandibula	Smerte,	Debridering,	Tilheling

							infeksjon, hevelse	sekvestrektomi, lukking	
28	M	61-70	Ukjent	Ukjent	Ukjent	Mandibula	Smerte, infeksjon, hevelse	Debridering, sekvestrektomi, lukking, henvist	Bedring
29	M	61-70	Multippelt myelom	Aredia	Cytostatika og steroider	Mandibula	Smerte, infeksjon, hevelse	Antibiotika, klorheksidinskylling, sekvestrektomi, henvist	Bedring
30	K	61-70	Osteoporose	Fosamax	Ukjent	Mandibula	Smerte	Klorheksidinskylling	Ingen bedring
31	K	61-70	Osteoporose	Fosamax	Ukjent	Ukjent	Ukjent	Ingen	Ingen bedring
32	M	51-60	Vet ikke	Vet ikke	Vet ikke	Mandibula, molarreg.	Infeksjon	Antibiotika, hygieneinstruksjon, klorheksidinskylling, debridering	Tilheling
33	K	51-60	Brystkreft	Zometa	Cytostatika, stråling og steroider	Mandibula	Smerte, infeksjon, hevelse	Antibiotika, hygieneinstruksjon, klorheksidinskylling, debridering	Bedring
34	K	>80	Brystkreft	Zometa	Vet ikke	Maxilla	Ingen	Ingen	Ingen bedring
35	K	51-60	Multippelt myelom	Zometa	Cytostatika	Maxilla, premolarreg, molarreg.	Smerte, infeksjon, hevelse	Antibiotika, hygieneinstruksjon, klorheksidinskylling, debridering, seponert	Bedring
36	M	61-70	Hyperkalsemi	Zometa	Cytostatika	Maxilla, molarreg.	Infeksjon, hevelse	Antibiotika, hygieneinstruksjon, klorheksidinskylling, debridering, seponert	Ingen bedring
37	K	61-70	Brystkreft	Zometa	Cytostatika	Maxilla, frontreg., premolarreg., molarreg.	Infeksjon, hevelse	Antibiotika, hygieneinstruksjon, klorheksidinskylling, seponert	Ingen bedring
38	K	41-50	Brystkreft	Zometa	Cytostatika og steroider	Mandibula, molarreg.	Smerte, infeksjon, hevelse	Antibiotika, hygieneinstruksjon, klorheksidinskylling, debridering, sekvestrektomi, seponert	Bedring

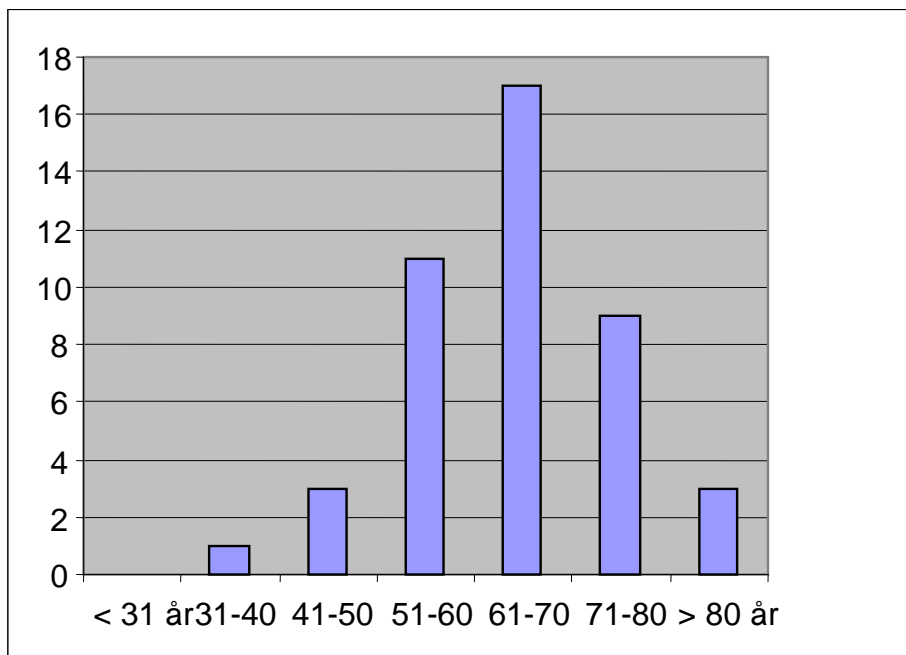
39	K	51-60	Brystkreft	Zometa	Cytostatika	Maxilla	Smerte, infeksjon	Henvist, ingen	Ingen bedring
40	K	61-70	Multippelt myelom	Zometa	Cytostatika	Maxilla	Smerte, infeksjon	Antibiotika, hygieneinstruksjon, klorheksidinskylling,	Ingen bedring
41	K	61-70	Osteoporose	Fosamax	Ingen	Ukjent	Ukjent	Ukjent	Ukjent
42	K	71-80	Osteoporose	Fosamax	Ingen	Maxilla, molarreg.	Infeksjon, hevelse	Antibiotoka, hygieneinstruksjon, klorheksidinskylling, debridering, sekvestrektomi, seponert, henvist	Ingen bedring
43	K	51-60	Osteoporose	Fosamax	Ingen	Maxilla, molarreg.	Smerte, infeksjon, hevelse	Antibiotoka, hygieneinstruksjon, klorheksidinskylling, justering av proteser, debridering, sekvestrektomi, seponert, henvist	Bedring
44	K	71-80	Osteoporose	Fosamax	Ingen	Mandibula, front- og molarreg	Infeksjon, hevelse	Hygieneinstruksjon, debridering	Bedring

- **Antall** kvinner og menn med dårlig/manglende tilheling i et område etter ekstraksjon eller andre kirurgiske inngrep.



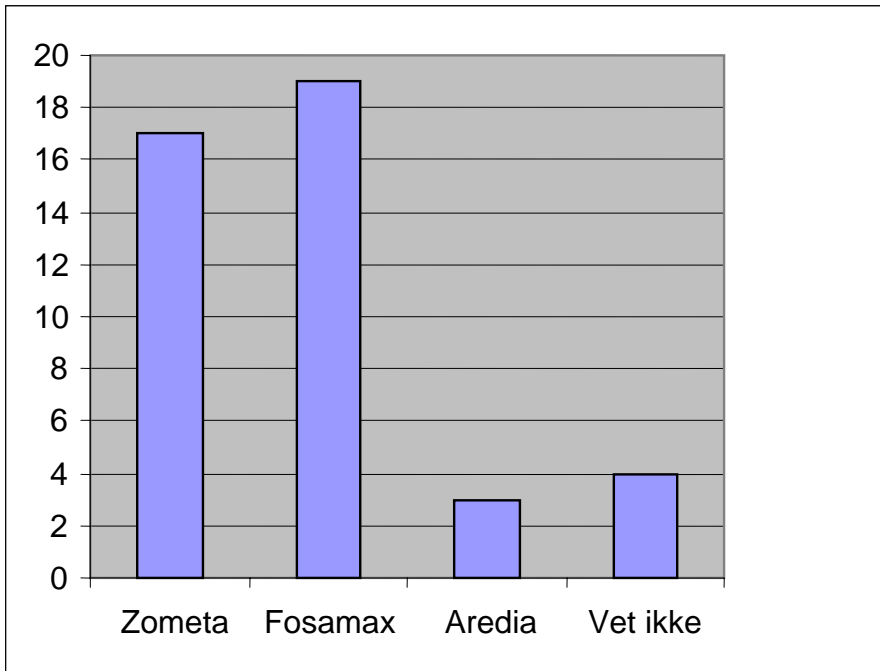
Figur 7

- **Antall** pasienter med dårlig/manglende tilheling etter ekstraksjon eller andre kirurgiske inngrep, relatert til alder.



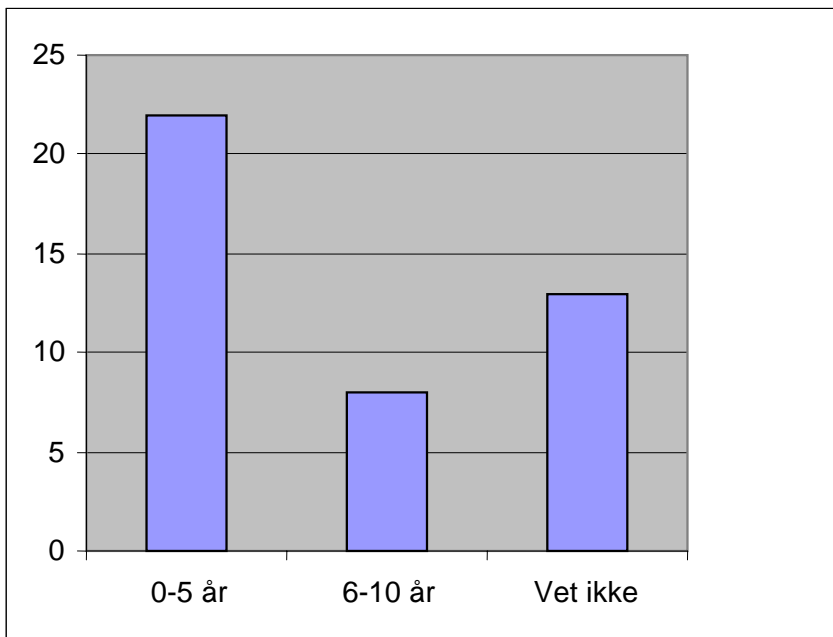
Figur 8

- Bisfosfonatene som oftest ble brukt blant pasientene var:



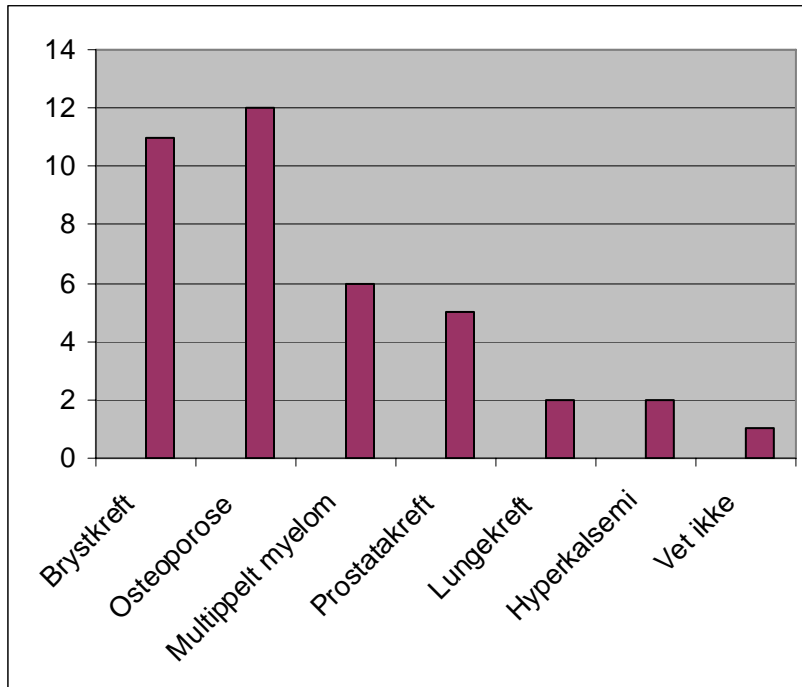
Figur 9

- **Antall** år pasientene hadde brukt bisfosfonater:



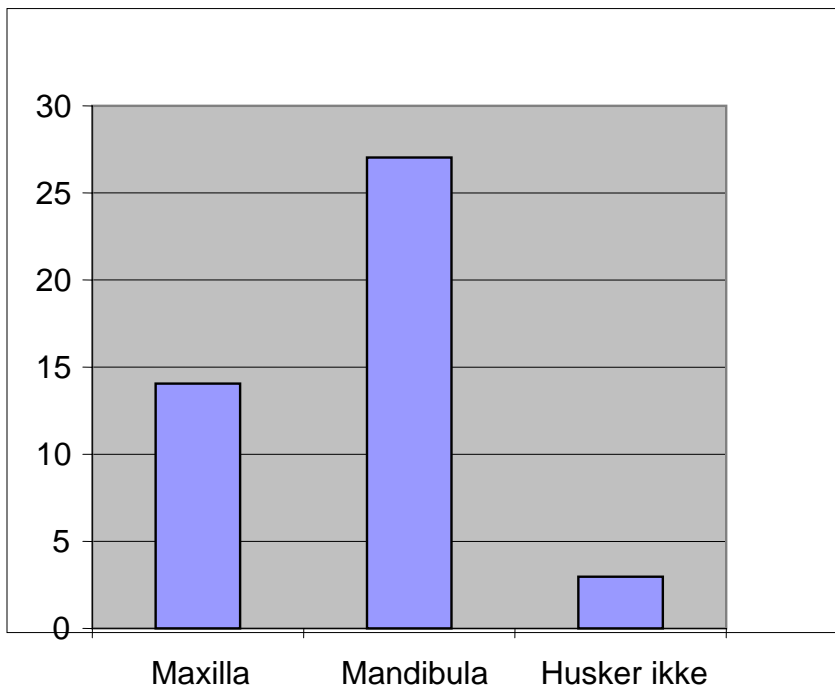
Figur 10

- Diagnosene, som oftest lå til grunn for bruken av bisfosfonater, var:



Figur 11: Hos fem pasienter var diagnosen ikke oppgitt i besvarelsen.

- Fordelingen av osteonekrose i kjevene, maxilla og/eller mandibula:



Figur 12

Både molar-, premolar- og front-regionen var representert blant kasus med ONJ.

- Av 44 kasus hadde 39 synlig blottlagt ben i munnhulen.
 - 0-2 cm synlig blottlagt ben (22 kasus)
 - 2-4 cm synlig blottlagt ben (9 kasus)
 - 4-6 cm synlig blottlagt ben (2 kasus)
 - >6 cm synlig blottlagt ben (1 kasus)
 - Åpen alveole (5 kasus)
- Symptomer pasientene hadde ved konsultasjon:

Symptomer	Antall
Smerte	10
Infeksjon	6
Infeksjon og hevelse	2
Smerte og infeksjon	9
Smerte og hevelse	1
Smerte, infeksjon og hevelse	8
Ingen symptomer	4

Figur 13

- Tiltak som ble iverksatt:

Behandling	Antall
Antibiotika	31
Klorheksidin-skylling	30
Veke med antibakteriell salve	9
Debridering	19
Sekvestrektomi	9
Lukking	3
Seponert bisfosfonatbehandling	10
Henvist pasienten videre	8
Ingen behandling	2
Ukjent	1

Figur 14

Det er altså mange ulike tiltak som ble iverksatt hos samme pasient. Vi kan derfor ikke ut fra våre resultater si hva som er mest effektivt med tanke på bedring eller tilheling.

- Av de 44 pasientene som er innrapportert med osteonekrose i kjevene oppnådde behandler disse resultatene:

- Ingen bedring (17)
- Bedring (16)
- Tilheling (10)
- Ukjent (1)

Vi ble noe overrasket over at så mange som ti pasienter med osteonekrose i kjeven fikk tilheling, da denne tilstanden vanligvis er vanskelig å behandle. Tiltakene som ble iverksatt blant disse pasientene var svært varierende. Vi kan derfor ikke trekke noen slutning om hva som er den mest effektive behandlingen for osteonekrose i kjeven.

- Av de 44 pasientene som ble innrapportert med osteonekrose i kjevene ble:
 - 28 smertefrie etter behandling
 - 8 ikke smertefrie
 - 2 ikke oppgitt
 - Seks pasienter hadde aldri hadde smerter.
- Diagnostiske undersøkelser utført av behandler:
 - OPG (39)
 - Periapikale røntgenbilder (12)
 - Histopatologiske undersøkelser (7)
 - Mikrobiologisk dyrkning (8)
 - CT (12)
 - Annet (4)
- Antall kasus som er meldt til RELIS (Regionale LegemiddelInformasjonsSentre): 13 av 44 kasus
Da vi kontaktet RELIS (23.04.07) kunne de informere om totalt 24 innrapporterte kasus.

Som en kan se ut fra tabellen med oversikt over kasus med osteonekrose i kjevene (se s. 36-39), kan en sammenfatte resultatene på denne måten:

- Kvinner er overrepresentert blant pasientene med ONJ (30 kasus mot 14 hos mennene.)
- Blant både menn og kvinner var det flest kasus med ONJ i aldersgruppen 51-70 år.
- Av alle kasus med osteonekrose i kjeven vet vi at 39 har brukt bisfosfonater. Blant disse har også noen gjennomgått annen behandling i form av:
 - cytostatika (14)

- cytostatika og steroider (6)
- cytostatika, steroider og stråling (1)
- I tre kasus er det oppgitt "vet ikke" med hensyn til annen behandling utover bruk av bisfosfonater.
- I fem kasus er det ukjent om pasienten har mottatt annen behandling enn bisfosfonater, det er altså ikke oppgitt i besvarelsen.

Som beskrevet tidligere i oppgaven vår, er cytostatika,- og steroidbehandling i seg selv omdiskuterte risikofaktorer for osteonekrose i kjeven. Strålebehandling er en veldokumentert risikofaktor. Flere av pasientene med ONJ har altså andre risikofaktorer som kan forklare tilstanden. Derfor kan vi ikke, i de fleste tilfeller, konstatere at de innrapporterte kasus med osteonekrose i kjeven skyldes bisfosfonatbruk alene.

Men; I ti kasus med osteonekrose i kjeven er det bekreftet at pasienten **kun** har brukt perorale bisfosfonater.

Fakta relatert til disse ti kasus:

- Alle pasientene hadde brukt Fosamax.
- Av disse var 9 kvinner og 1 mann.
- Ni av pasientene ble behandlet med Fosamax på grunn av **osteoporose**. (8 kvinner og 1 mann)
- En pasient ble behandlet med Fosamax på grunn av lungekreft (kvinne). Det vites ikke om pasienten har brukt perorale bisfosfonater av annen årsak tidligere, f.eks. osteoporose, for deretter å ha fått lungekreft. De fleste pasientene med kreft behandles vanligvis med intravenøst administrerte bisfosfonater.
- To pasienter var i alderen 51-60 år (kvinner). Tre av pasientene var i alderen 61-70 år (kvinner). Fem av pasientene var i alderen 71-80 år (fire kvinner og en mann).
- To av pasientene hadde brukt Fosamax i 0-5 år, mens fire pasienter hadde brukt Fosamax i 6-10 år. I fire av de ti tilfellene kunne ikke behandler gjøre rede for hvor mange år pasienten hadde brukt Fosamax.

Ti av de totalt 44 kasus med osteonekrose i kjeven kan altså relateres til bruk av bisfosfonater uten at dette kan verifiseres. Det er ikke gitt opplysninger om at pasienten har brukt andre legemidler, eller vært i gjennom annen relevant behandling som for eksempel stråling, cellegift, steroidbehandling etc. Vi kan derfor anta at det er en *mulig* sammenheng mellom bruk av bisfosfonater og utvikling av osteonekrose i kjevne.

4 Feilkilder

Spørreskjemaet ble sendt til 63 medlemmer av NFOKOM. Vi mottok totalt 24 besvarelser, men kun 17 respondenter hadde besvart skjemaet utfyllende. Årsaken til at vi vurderte syv besvarelser som ufullstendige, var at det manglet viktige og verdifulle opplysninger på flere spørsmål. Det kan være flere grunner til dette:

- Spørreskjemaet ble for langt, komplisert og tidkrevende å fylle ut.
- Det ble ikke gitt informasjon om at mottaker burde ha besvart spørreskjemaet i *en* seanse. Trolig har flere respondenter påbegynt besvarelsen, for så å forlate maskinen. Dette har gitt mangelfulle besvarelser.
- Vi ser en tendens til at mange respondenter har gitt seg når spørsmålene ble for detaljert vedrørende hvert enkelt kasus. Det kan være vanskelig å hente frem informasjon som kan ligge noen år tilbake i tid.

Videre tar vi forbehold om at respondenten kan ha haket ut feil alternativer, noe som kan ha påvirket utfallet av spørreundersøkelsen. Vi lurte særlig på om dette kan være tilfelle i spørsmålet angående tilheling etter behandling av osteonekrose.

Osteonekrose i kjeven induisert av bisfosfonatbehandling, er et relativt ukjent og sjeldent fenomen. Kan det være mulig at besvarelsene gjenspeiler de mottakerne som faktisk har hatt tilfeller med ONJ? Hvis dette er tilfelle, kan vi til tross for få besvarelser, gå ut fra at vi i Norge foreløpig har et lavt antall kasus.

Vi har forståelse for at mottakerne av forespørselen kan ha en travel hverdag, og derfor ikke har hatt tid og kapasitet til å besvare spørreskjemaet. Sannsynligheten er til stede for at pasienter med osteonekrose i kjeven, ikke har kommet med i vår undersøkelse.

Konklusjon

Etter at vi nå har gjennomgått i overkant av 40 artikler som omhandler temaet osteonekrose i kjeven (ONJ) og bisfosfonatbehandling, anser vi det som sannsynlig at det er sammenheng mellom bruken av disse legemidlene og utvikling av ONJ. Det er blitt beskrevet en rekke tilfeller av ONJ etter at Robert E. Marx belyste problemet for første gang i 2003. Bisfosfonaters virkningsmekanismer støtter opp under denne teorien ved at osteoklastenes virkning hemmes og benets angiogenese påvirkes. En hemming av osteoklastenes funksjon reduserer benets resorpsjon, hvilket igjen vil påvirke osteoblastenes funksjon. Osteoblastene har som oppgave å opprettholde bentetthet og nydannelse av ben. Ved at angiogenesen også hemmes, reduseres benets vaskularitet med påfølgende bennekrose. I tillegg vil vevets evne til regenerasjon og tilheling være nedsatt, som for eksempel etter tannekstraksjon eller andre kirurgiske inngrep i munnhulen.

Den generelle oppfatningen blant forfatterne, som har belyst temaet, er at bisfosfonater, som først og fremst administreres intravenøst, i størst grad er forbundet med risiko for å utvikle ONJ. Det er derfor svært interessant at resultatene fra vår spørreundersøkelse viser ti kasus med ONJ, der pasientene ikke har brukt andre legemidler enn Fosamax (som er et oralt administrert, lavpotent bisfosfonat) og heller ikke vært i gjennom annen behandling som ellers kan forklare tilstanden.

Risikoen for å utvikle ONJ må vurderes i sammenheng med nytteverdien for disse legemidlene, og pasientens generelle helse. Sykdommene som ligger til grunn for bruken av bisfosfonater er ofte alvorlige. Pasientene må derfor vurderes i sin helhet, og ikke bare ut fra et odontologisk perspektiv. Bisfosfonater er til stor hjelp for pasienter med diagnoser som bl.a. skjelettmetastaser, osteoporose, multippelt myelom, Pagets sykdom og hyperkalsemi, samtidig som det gir pasienten økt livskvalitet. Vår oppgave som tannhelsepersonell er å forebygge at ONJ oppstår, ved å eliminere mulige risikofaktorer i munnhulen før pasienten påbegynner bisfosfonatbehandling. Dette kan f.eks. innebære ekstraksjon av tvilsomme tenner, konserverende behandling, behandling av pågående infeksjoner eller justering av dårlig tilpassede proteser. Videre vil vår oppgave være å gi pasienten tett oppfølging når han/hun først har påbegynt bisfosfonatbehandling, slik at pasientens orale helsetilstand holdes stabil.

Om alternative doseringsregimer av bisfosfonater kan redusere insidensen av osteonekrose, samtidig som man opprettholder de fordelene som disse

legemidlene har, er under utprøving. Når en pasients sykdomstilstand er stabil, vil det da være mulig å erstatte et høypotent bisfosfonat med et mer lavpotent (ikke nitrogen-inneholdende) bisfosfonat med færre bivirkninger? Videre kliniske studier vil forhåpentligvis kunne identifisere hvilke pasienter som er disponert for å utvikle ONJ, og også hvilken behandling som vil være den beste når tilstanden først har oppstått. Til vår veileder har Robert E. Marx nylig meddelt og som skal publiseres innen kort tid, at han benytter en benmarkør, C-telepeptid (CTX), som kan identifisere osteoporosepasienter med risiko for å utvikle osteonekrose i kjevene. Han inndeler pasientene i tre risikogrupper avhengig av målt mengde C-telepeptid:

- Gruppe 1: ≤ 100 pg/ml: Stor sannsynlighet for å utvikle ONJ.
- Gruppe 2: 101-150 pg/ml: Moderat sannsynlighet for å utvikle ONJ.
- Gruppe 3: > 151 pg/ml: Liten eller ingen sannsynlighet for å utvikle ONJ.

Det er altså liten sannsynlighet for ONJ-utvikling ved C-telepeptidnivåer over 151 pg/ml i følge Marx. Videre foreslår Marx at ekstraksjoner og andre kirurgiske inngrep hos osteoporosepasienter over dette nivå, kan gjennomføres uten at dette medfører stor risiko for ONJ. Dette inkluderer også implantatbehandling. Dette forandrer hans retningslinjer fra 2005, der han hevder at implantatbehandling er kontraindisert hos alle pasienter som bruker bisfosfonater. (Se forøvrig kap. 4 "Hvordan unngå bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene?"). Hos pasienter som allerede har utviklet ONJ er det ønskelig å oppnå så høye verdier av CTX som mulig, slik at kirurgisk lukning kan utføres. Pasienter i gruppe 1 og 2 må ev. gjennomgå en tre måneders "drug holiday", uten bruk av bisfosfonater for å oppnå de ønskede CTX-verdier. Marx uttrykker at disse verdiene **kun** kan relateres til osteoporosepasienter som har brukt oralt administrerte bisfosfonater. Pasienter som har mottatt intravenøs bisfosfonatbehandling, av ulike årsaker, vil ha en irreversibel senkning av CTX. De vil altså alltid befinne seg i risikogruppen for å utvikle ONJ.

Andre legemidler er under utprøving som i fremtiden vil kunne erstatte bisfosfonater. I løpet av en 10 års periode kan vi forvente nye preparater der vi unngår bivirkninger som utvikling av ONJ i følge Marx.

Kildehenvisning

1. Bamias et al. "Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and riskfactors " 7. J. Clin. Oncol. Volum 23, number 34. Des. 2005
2. Michael L. Richardson, M.D. "Approaches to differential diagnoses in musculoskeletal imaging": [www. rad.washington.edu/msbook/osteonecrosis.html](http://www.rad.washington.edu/msbook/osteonecrosis.html)
3. 2003 Medical college of Wisconsin
<http://healthlink.mcw.edu/article/926046182.html>
4. "Arthritis foundation": www.arthritis.org/AFstore/Startread.asp?idProduct=3487
5. Ruggiero, Gralow, Marx et.al. "Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer". J. Clin. Oncol. 2006; Volum 2, Issue 1,
6. Bagan, Murillo, Jimenez et al. "Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases". J.Oral. Pathol. Med(2005)34:120-3
7. Herlofson, Løken: "Hvordan påvirkes munnhulen av kreftbehandling". Tidsskrift Nor Lægeforening 2006; 126: 1349-52
8. Marx, Sawatari, Fortin et al. "Bisphosphonate-induced exposed bone(osteonecrosis/osteopetrosis)of the jaws: Risk factors, Recognition, Prevention and Treatment." J.Oral. Maxillofac. Surgery 2005; 63:1567-1575
9. Utdelt forelesningsnotat "Osteoradionekrose", Geir Støre, Vår 2006-12-18
10. Remy H. Blanchaert. "Osteoradionecrosis of the mandibel" Dep.Oral and Maxillofac. Surgery, University of Maryland Medical center.
www.emedicine.com/ent/topic579.htm
11. Utdelt forelesningsnotat "Screening of patients before/during/after cancer treatment" . Bente Brokstad Herlofson, vår 2006-12-18
12. SC White, MJ Pharoah: "Oral radiology: principles and interpretation", 5. edition, 2004. Kap. 19: Inflammatory lesions of the jaws. Side 366.
13. Hjørting-Hansen, Nordenram, Aas; Oral kirurgi. Kap. 11; Gilhuus-Moe og Malmstrøm "Osteomyelitt",3. utgave 1995 Munksgaard
14. Hudson J.W; "Osteomyelitis of the jaws: a 50 year perspective". J.Oral Maxillofac. Surgery 1999; 51: 1294-301

15. Neville, Woolf; "Pathology, basic and systemic". 1998, WB Saunders Comp.
16. Bernier S, Clermont S, Maranda G, Turcotte JY: "Osteomyelitis of the jaws" J. Can. Dent. Assoc. 1995; 61: 441-2, 445-8
17. Regezi, Sciubba; "Oral pathology; Clinical pathologic correlations 4. edition, 2003.
p. 314
18. Ficarra, Beninati, Rubino et.al. "Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment". J.Clin.Periodontal 2005; 32:1123-1128
19. Audun Øyri. "Norsk medisinsk ordbok 7.utgave. Det norske samlaget, Oslo 2003.
20. Sarathy, Bourgeois, Goodell; "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws and Endodontic Treatment: Two case reports". JOE- Volum 31, Number 10, October 2005
21. Carter, Goss, Doecke et al. "Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws: a possible association" MJA, Volum 182, number 8, 18.april 2005
22. Maico D. Melo, George Obeid: "Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy". JADA, Vol. 136, Des. 2005
<http://jada.ada.org>
23. Kate Barker, Simon Rogers: "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the jaws: A guide for the general dental practitioner". Dent Update 2006; 33: 270-275
24. Wang, Goodger, Pogrel " Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy". J. Oral. Maxillofac. Surg. 2003; 61: 1104-1107,
25. Hansen et al. "Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates- histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis". J. Oral. Pathol. Med(2006) 35: 155-160
26. Damato, Gralow, Hoff, Marx, Ruggiero et al. "Expert panel: Recommendations for the prevention, diagnose and treatment of osteonecrosis of the jaws." June 2004
27. Woo, Hellstein, Kalmar: "Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws". 16may 2006, Annals of internal medicine, Volum 144: Issue 10 p. 753-761 www.annals.org/cgi/content/full/144/10/752

28. Zavras, Zhu: "Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data: Is it osteonecrosis?" J.Oral. Maxillofac. Surg. 2006; 64: 917-923
29. Robert E. Marx "Pamidronate(Aredia) and Zoledronate(Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic". J. Oral. Maxillofac. Surg. 2003; 61: 1115-1118,
30. Migliorati " Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis" J. Clin. Oncol. Vol. 21, no 22(November 15), 2003. pp: 4253-4254
31. Purcell, Boyd " Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws". MJA, Volum 182, number 8/18 .april 2005. P. 417-418
32. Bronner, Farach-Carson and Rubin." Bone resorption", Chapter 8. " Pharmaceuticals for bone disease targeting the osteoclasts" by Lorraine A. Fitzpatrick , page 128-129, 2005
33. Cristofanilli, Hortobagyi, "Bisphosphonates in the management of breast cancer".
<http://www.moffitt.org/moffitapps/ccj/v6n3/article2.htm> Journal of the Moffitt Cancer Center, may/june 1999.
34. Osteoporosis Australia: <http://www.osteoporosis.org.au/> "Medications and Treatments for osteoporosis"
35. Ruggiero et. al. "Osteonecrosis of the Jaws Associated with the use of Bisphosphonates: A review of 63 cases". J. Oral. Maxillofac. Surg. 2004; 62: 527-534
36. Perry, Figgitt, "Zoledronic acid: A review of its use in patients with advanced cancer". Drugs 2004; 64(11): pp. 1197-1211(specific page 1199)
37. Schwartz " Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws". J. Oral. Maxillofac. Surg. 2005; 63: 1555-1558
38. NA Robinson: " Bisphosphonates- A word of caution". Ann Acad Med Singapore 2004; 33(suppl)no 4. p.48-49
39. Bronkhorst MA, van Damme PA. "Osteomyelitis of the jaws" Ned Tijdschr Tandheelkd. 2006 Jun;113(6):222-5
40. Støre G, Eribe ERK, Olsen I. "DNA-DNA hybridization demonstrates multiple bacteria in osteoradionecrosis." Int J Oral Maxillofac Surg 2005; 34: 193-6.

41. Hansen T, Kunkel M, Kirkpatrick CJ, Weber A. "Actinomycosis in infected osteoradionecrosis- underestimated?" Hum Pathol 2006; 37: 61-7
42. Lugassy G, Shaham R, Nemets A, Ben-Dor D, Nahlieli O. "Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity". Am J Med 2004; 117 : 440-1.
43. National Institute of Dental and Craniofacial Research. "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Pathophysiology and Epidemiology"
<http://www.nidcr.nih.gov/Funding/CurrentFundingOpportunities/RecentlyCleared/Bisphosphonate.htm>
44. Mark M. Schubert, DDS, MSD University of Washington, Seattle Cancer Care Alliance and Fred Hutchinson Cancer Research Center Seattle, Washington. "Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw"
http://faculty.washington.edu/mschuber/oralm526/lect_notes/2007%20ONJ.pdf
45. Abraham Hirshberg, MD, DMD, Senior Lecturer, Department of Oral Pathology and Oral Medicine, [School of Dental Medicine, Tel Aviv University, Israel](#)
Amos Buchner, DMD, MSD, Chairman, Professor, Department of Oral Pathology and Oral Medicine, [Tel Aviv University School of Dental Medicine, Israel](#)
<http://www.emedicine.com/derm/topic673.htm>
46. <http://www.oralcancerfoundation.org/dental/images/osteoradionecrosis.jpg>
47. [Lane N](#), [Armitage GC](#), [Loomer P](#), [Hsieh S](#), [Majumdar S](#), [Wang HY](#), [Jeffcoat M](#), [Munoz T](#). "Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study."
[J Periodontol](#). 2005 Jul;76(7):1113-22
48. John W. Graham, DDS, MD. " Bisphosphonates and Orthodontics: Clinical Implications" J Clin Orthod. 2006; 40: 425-8
49. Kim, T.W.; Yoshida, Y.; Yokoya, K.; and Sasaki, T.: "An ultrastructural study of the effects of bisphosphonate administration on osteoclastic bone resorption during relapse of experimentally moved rat molars." Am. J. Orthod. 1999; 115:645-653 ,
50. Igarashi, K.; Mitani, H.; Adachi, H.; and Shinoda, H.: "Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats," Am. J. Orthod. 1994; 106:279-289,.
51. [Dr. Mansoor Madani " Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw"](#)
<http://www.snorenet.com/bisphosphonates.htm>

52. Marx RE; "Chronic osteomyelitis of the jaws." Oral Maxillofac surg Clin North Am 1991; 3: 367-81
53. American Dental Association "Bisphosphonate medications and your oral health". JADA, Vol. 137 July 2006. <http://jada.ada.org>
54. Olav Dalland "Metode og oppgaveskriving for studenter", 4 utg.
55. Garg AK; "Bisphosphonates and Avascular Necrosis of Alveolar Bone: A Potential Threat to Dental Implants". Dental Implantology Update 2006. Vol. 17, Number 10.
56. Meraw SJ, Reeve CM, Wollan PC. "Use of alendronate in periimplant defect regeneration". J Periodontol 1999; 70: 151-158.
57. Yoshinari M, Oda Y, Inoue T et al. "Bone response to calciumphosphate-coated and bisphosphonate-immobilized titanium implants." Biomaterials 2002; 23: 2879-2885.
58. Ragnar M. Joakimsen, Vinjar Fønnebø; "Bør det innføres screening for osteoporose i Norge?" Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 615-8 utgave.
59. Marx R. "Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. History, etiology, prevention and treatment". Quintessence Publishing Co, Inc 2007 (ISBN – 13:978-0-86715-462-7).

Vedlegg

1 Spørreskjema

- 1 Har du noen kjennskap til bisfosfonater (benresorpsjonshemmere)?
 - Ja
 - Nei

- 2 Hvilke bisfosfonater kjenner du til?
 - Zometa (Zoledronate)
 - Aredia (Pamidronate)
 - Fosamax (Alendronate)
 - Annet

- 3 Hvordan har du fått kjennskap til bisfosfonater?
 - Internett
 - Kurs
 - Tidsskrift
 - Kollega
 - Annet

- 4 Kan du huske om noen av dine pasienter bruker/har brukt bisfosfonater?
 - Ja, jeg har pasienter som bruker bisfosfonater
 - Nei, jeg har ingen pasienter som bruker bisfosfonater
 - Husker ikke

- 5 Ble pasienten(e) samtidig eller tidligere også behandlet med kortikosterioder?
 - Ja
 - Nei
 - Husker ikke

- 6 Har du fått henvist pasienter som har brukt bisfosfonater?
 - Ja
 - Nei
 - Husker ikke

- 7 Visste du at bisfosfonater, spesielt de som gis intravenøst, kan gi bivirkninger i odontologisk sammenheng?
 - Ja
 - Nei

- 8 Har du noen gang hatt pasienter med dårlig/manglende tilheling i et område etter ekstraksjon?
- Ja
- Nei
- 9 Har du noen gang hatt pasienter med dårlig/manglende tilheling i et område etter andre kirurgiske inngrep?
- Ja
- Nei
- Hvis ja; hvilket type inngrep:
- 10 Pasienten(e)s kjønn:
- Mann
- Kvinne
- 11 Pasienten(e)s alder:
- Under 30 år
- 30-40 år
- 41-50 år
- 51-60 år
- 61-70 år
- 71-80 år
- over 80 år
- 12 Hvilket bisfosfonat brukte pasienten?
- Zometa
- Aredia
- Fosamax
- Annet
- Pas.brukte ikke bisfosfonat
- Pas.har avsluttet tidligere bisfosf-behandl.
- 13 Hvorfor bruker/brukte pasienten dette preparatet?
- Hyperkalsemi
- Brystkreft
- Lungekreft
- Prostatakreft
- Multipelt myelom
- Pagets sykdom
- Osteoporose
- Pasienten bruker/brukte ikke bisfosfonat
- 14 Har pasienten gjennomgått annen behandling for dette, bortsett fra bruk av bisfosfonater?

- Cytostatika
 - Stråling
 - Steroider
 - Annet
 - Nei, ingen annen behandling
 - Vet ikke
- 15 Hvor lenge har pasienten eventuelt brukt dette preparatet?
- 0-5 år
 - 6-10 år
 - 11-15 år
 - Over 15 år
 - Vet ikke
 - Pasienten bruker/brukte ikke bisfosfonat
- 16 Hvilket område/områder i munnhulen var berørt? Kryss av på flere alternativer hvis ønskelig.
- Maxilla
 - Mandibula
 - Frontregion
 - Premolarregion
 - Molarregion
- 17 Kunne du se synlig blottlagt ben hos din(e) pasient(er)?
- Ja
 - Nei
 - Husker ikke
- 18 Hvor stort område hadde synlig blottlagt ben?
- 0.0 - 2.0 cm
 - 2.1 - 4.0 cm
 - 4.1 - 6.0 cm
 - Over 6.0 cm
 - Åpen alveole
 - Ikke synlig blottlagt ben
 - Ikke synlig blottlagt ben
- 19 Hvilke symptomer hadde pasienten ved konsultasjon?
- Smerte
 - Infeksjon
 - Hevelse
 - Ingen symptomer
- 20 Hvilke tiltak ble iverksatt?
- Antibiotika
 - Hygieneinstruksjon

- Klorheksidin-skylling
 - Justering/sliping av proteser
 - Veke m/antibakt.salve,for eksempel Terramycin
 - Debridering / Fjerning av nekrotisk ben/skarpe benkanter
 - Sekvestrektomi
 - Lukking med slimhinneplastikk
 - Kir.inngrep med hyperbar oksygenbehandling
 - Mandibular reseksjon
 - Partiell maxillektomi
 - Seponert bisfosfonatbehandling
 - Henvist til behandlende sykehus el.annen spesialist
 - Annet
 - Ingen tiltak
- 21 Hvilket resultat oppnådde du med dette?
- Ingen forandring
 - Noe bedring
 - Tilheling
- 22 Hvilke diagnostiske undersøkelser ble foretatt?
- Periapikale bilder
 - OPG
 - CT
 - Dyrkning av mikroorganismer
 - Histopatologisk undersøkelse
 - Andre undersøkelser
 - Ingen undersøkelser
- 23 Ble pasienten smertefri?
- Ja
 - Nei
 - Pasienten hadde aldri smerter
- 24 Har du meldt fra om funnet/funnene dine til RELIS (REgionale LegemiddellInformasjonsSentre)?
- Ja
 - Nei
 - Skal gjøre det
- 25 Helt til slutt vil vi stille noen enkle spørsmål til deg som har besvart dette spørreskjemaet. Kjønn:
- mann
 - kvinne
- 26 Alderen din?
- 20 - 30 år
 - 31 - 40 år

- 41 - 50 år
- 51 - 60 år
- 61 - 70 år

- 27 Hvilken utdannelse har du?
- Spesialist i oralkirurgi/spesialmedisin
 - Spesialist i kjevekirurgi
 - Spesialistkandidat i oralkirurgi/spesialmedisin
 - Spesialistkandidat i kjevekirurgi
 - Annen odontologisk spesialitet
 - Allmenntannlege
- 28 Arbeidssted?
- Universitet
 - Sykehus
 - Privatpraksis
- 29 Har du kommentarer du ønsker å tilføye?

2 Figurer med kjemiske formler

(Begge figurer fra Robert Marx bok, med hans godkjenning: Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. History, Etiology, Prevention, and Treatment. 2007)

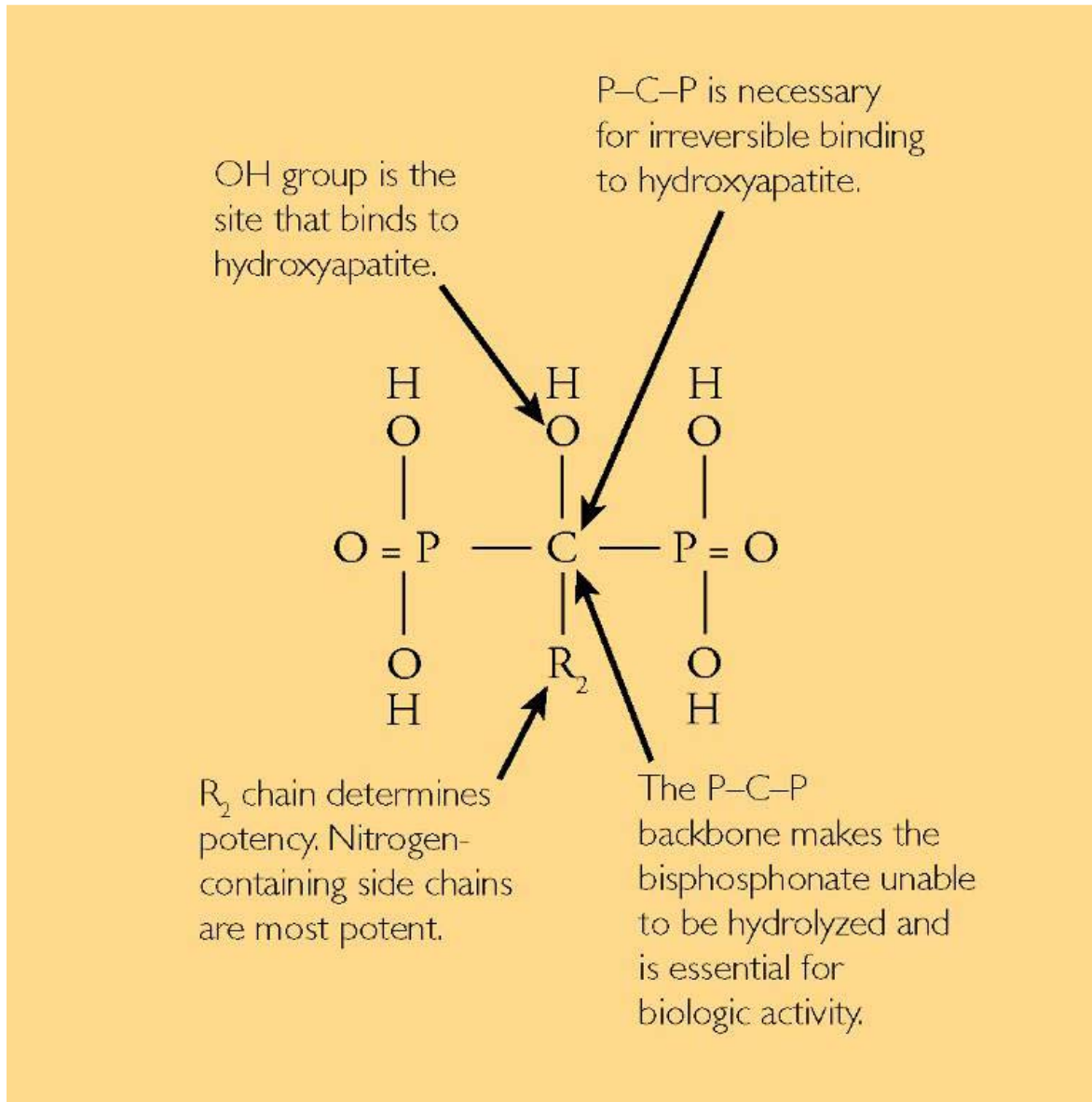
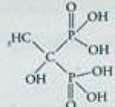
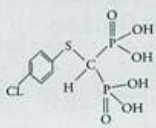
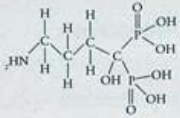
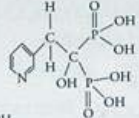
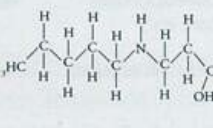
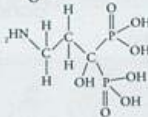
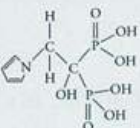


Table 2-1 R₂ group, structure, and relative potency of all bisphosphonates

Bisphosphonate (proprietary name)	R ₂ Group	Complete structure	Relative potency
Etidronate (Didronel)	Short alkyl		1
Tiludronate (Skelid)	Cyclic chloro		50
Alendronate (Fosamax)	Aminterminal		1,000
Residronate (Actonel)	Cyclic nitrogen		1,000
Ibandronate (Boniva)	Long-chain nitrogen		1,000
Pamidronate (Aredia)	Aminterminal		1,000-5,000
Zoledronate (Zometa)	Cyclic nitrogen		10,000+