
Bisfosfonater – bivirkninger og komplikasjoner i munnhulen

BENTE BROKSTAD HERLOFSON

Bisfosfonater er en medikamentgruppe som påvirker benremodellering ved å hemme osteoklastaktivitet og motvirke benresorpsjon. De anvendes ved en rekke ulike tilstander som osteoporose, tumorindusert hyperkalsemi, osteolytiske metastaser, Pagets sykdom og osteogenesis imperfecta. Ved å hemme benresorpsjon og indirekte øke medullær bentetthet reduserer bisfosfonater risiko for patologiske frakturer og smerter. Dette gir økt livskvalitet hos pasienter med kreft og osteoporose.

Siden 2003 har det tilkommet rapporter om osteonekrose i kjevene blant både kreft- og osteoporosepasienter som anvender slike preparater¹⁻⁸. De fleste tilfellene er dokumentert hos kreftpasienter.

En direkte årsakssammenheng mellom bisfosfonater og utvikling av kjeveosteonekrose er foreløpig ikke vitenskapelig dokumentert. Risikoen har imidlertid vært nok til at US Food and Drug Administration (FDA) og Novartis som produserer bisfosfonater til intravenøst bruk, i 2005 inkluderte kjeveosteonekrose som mulig bivirkning i produktbeskrivelsene (www.novartis.com). Etter dette har det også tilkommet advarsler og usikkerhet rundt pasienter som får invasiv tannbehandling mens de står på perorale bisfosfonater for osteopeni, osteoporose og Pagets sykdom i ben.

Bisfosfonater har vært brukt klinisk i mer enn 30 år, og nye

typer har kommet til, men deres farmakologiske virkningsmekanismer er fortsatt ikke fullstendig klarlagt.

Indikasjon og administrasjon

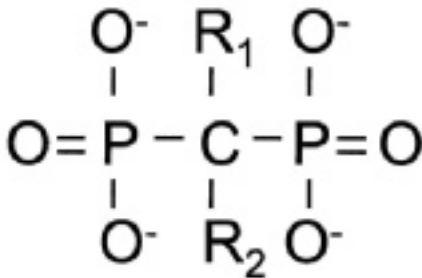
Bisfosfonater ble utviklet til bruk i industrien allerede i 1865, blant annet som antikorrosjonsmiddel. Etter hvert ble de tilsatt vaskemidler (for å øke skumdannelsen i hardt vann) og tannpasta (for å hemme tannstensdannelse)⁹. Først i 1960 ble bisfosfonater utforsket til bruk innen medisinen. På 1970-tallet ble det gjort kliniske forsøk med bisfosfonater i behandlingen av pasienter med Pagets sykdom, og i 1976 ble bisfosfonatet, etidronsyre, testet mot osteoporose. I 1995 ble det hittil mest anvendte nitrogenholdig bisfosfonat i tablettform, Fosamax (alendronat), godkjent til bruk hos millioner av pasienter med økt frakturrisiko (osteoporose). Patentet gikk ut i 2007, og allerede foreligger kopipreparater (eks. Alendronat Arrow). Mer potente bisfosfonater som pamidronat (Aredia) ble godkjent i 1991 og zoledronat (Zometa) i 2001¹⁰. De gis intravenøst og spiller i dag en viktig rolle i behandlingen av sykdommer med uttalt benresorpsjon som skjelettmetastaser fra bryst-, lunge- og prostatakrefte. I tillegg er de standardbehandling ved multippelt myelom og hyperkalsemi ved malign sykdom. Andre indikasjoner er osteogenesis imperfecta, Pagets sykdom og fibrøs dysplasi. I 2007 ble zoledronat (Aclasta) godkjent i behandlingen av osteoporose.

Bisfosfonater kan gis intravenøst eller peroralt. Ved peroral administrasjon er absorpsjonen dårlig (< 1%), men når medikamentet først har kommet inn i blodet (enten ved intravenøs tilførsel eller absorbert via peroralt inntak), vil mer enn 50% binde til hydroksylapatitt og akkumuleres i benvev. Absorpsjonen ved peroral administrasjon hemmes ved samtidig inntak av melkeprodukter samt preparater som inneholder kalsium, jern og magnesium. Intravenøs bisfosfonatbehandling gir raskere medikamentakkumulering i benvev enn peroral tilførsel. Bisfosfona-

ter frigjøres meget langsomt fra skjelettet ved benremodellering ("turnover") med en skeletal halveringstid på over 10 år.

Kjemisk struktur og virkningsmekanisme

Bisfosfonater er syntetiske ikke-hydrolyserbare analoger til uorganisk pyrofosfat. De har høy affinitet for divalente metallioner som kalsium i benvev og lokaliseres til overflater og områder med osteoklastaktivitet. De brytes ikke ned ved enzymatisk hydrolyse som pyrofosfat. Årsaken til dette er at bisfosfonater består av to fosfatgrupper (PO_3^-) som er kovalent bundet til et sentralt karbonatom (Fig. 1) i motsetning til pyrofosfat som har et sentralt oksygenatom som gjør pyrofosfat hydrolyserbar. P-C-P enheten er ansvarlig for bisfosfonaters høye affinitet for kalsiumioner. To sidekjedder (R_1 og R_2) som kovalent er bundet til C-



Figur 1. Bisfosfonaters generelle molekylstruktur.

atomet, bestemmer bisfosfonaters bindingsaffinitet til hydrok-sylapatitt i ben samt deres hemmende effekt på benresorpsjon (potens). R_2 -gruppen er den som primært skiller bisfosfonater fra hverandre, og de nitrogenholdige er de mest potente hemmerne av benresorpsjon¹¹. Osteoklaster internerer bisfosfonat, noe som resulterer i hemming av osteoklastmediert benresorpsjon, og som igjen fører til manglende benremodellering som forandrer både biomekaniske og biokjemiske egenskaper hos ben. Osteoklastrekruttering forsinkes, og osteoklastenes aktivitet på benoverflaten hemmes. Selve virkningsmekanismen

bak bisfosfonaters hemmende effekt på osteoklastaktivitet synes å være avhengig av om de inneholder nitrogen eller ikke.

Tabell 1 viser bisfosfonater på markedet i Norge per mai 2008 (www.felleskatalogen.no) med økende relativ potens fra den laveste: etidronsyre til zoledronsyre som er 10 000 ganger mer potent. Av samtlige er det kun etidron – og klodronsyre som ikke inneholder nitrogen.

Tabell 1. Bisfosfonater på markedet i Norge i mai 2008 (www.felleskatalogen.no).

Generisk navn (salgsnavn)	Hovedindikasjon
Etidronsyre (Didronate + Calcium)	Osteoporose
Klodronsyre (Bonefos)	Tumorindusert hyperkalsemi
Ibandronsyre (Bondronat)	Benmetastaser
Ibandronsyre (Bonviva)	Osteoporose
Alendronsyre (Alendronat Arrow, Fosamax, Fosavance)	Osteoporose
Risedronsyre (Optinate)	Osteoporose
Pamidronsyre (Pamidronatdinatrium)	Benmetastaser
Zoledronsyre (Zometa)	Benmetastaser
Zoledronsyre (Aclasta)	Osteoporose/Pagets sykdom

De nitrogenholdige virker direkte på ”mevalonate pathway” og hemmer blant annet enzymet farnesyl difosfat som er essensielt for osteoklastfunksjon, og som blant annet kontrollerer cellemorfologi og apoptose. De hemmer også migrering og invasjon av cancerceller ved hemming av denne ”pathway”. Når det gjelder bisfosfonater som ikke inneholder nitrogen, synes disse å ha en annen virkningsmekanisme. De akkumuleres også i osteoklastene, men hemmer intracellulære metabolske enzymer som fører til cytotoxitet og apoptose. Hvilken klinisk relevans disse forskjellige virkningsmekanismene har, er fortsatt uvisst, både når det gjelder klinisk effektivitet og bivirkningsprofiler.

Generelle bivirkninger ved bisfosfonatbehandling

Ved peroralt inntak er de hyppigste bivirkningene abdominalsmerter, kvalme, dyspepsi og halsbrann¹¹. Ved intravenøs administrasjon ses hos enkelte influensaliknende symptomer og lett feber i 1-2 døgn etter inntak. Bivirkningsprofilen bestemmes av type bisfosfonat; nitrogeninnhold, administrasjonsmåte, dose og frekvens. Ulcerasjoner og erosjoner i oral mucosa og gastrointestinaltraktus er et tidligere kjent problem ved peroral bisfosfonatbehandling¹².

Den hittil eneste beskrevne langvarige komplikasjon ved slik behandling: kjeveosteonekrose, er sammen med de tre vanligste: nyretoksisitet, akuttfase-reaksjoner og gastrointestinale ulcerasjoner mest relevant ved klinisk praksis. Sjeldne bivirkninger er hypokalsemi, okulære komplikasjoner, astma (aspirin sensitiv), erythem, flebitt, forandret smak og sentralnervøse forandringer.

Kjeveosteonekrose er foreløpig kun rapportert i forbindelse med bruk av nitrogenholdige bisfosfonater med unntak av én kasusistikk der en pasient med multippelt myelom fikk klodronsyre i fem år. Sistnevnte pasient hadde også periodevis blitt behandlet med prednison.

In vitro er det vist at nitrogenholdige bisfosfonater kan hemme proliferasjon og migrasjon av orale keratinocytter og forsinke sårtilheling av orale slimhinneceller. Det har vært foreslått at høye konsentrasjoner av bisfosfonat i ben virker direkte toksisk mot den orale slimhinne¹³. Dette vil kunne resultere i manglende sårtilheling ved bløtvevslesjoner (eks. ved invasive dentale prosedyrer eller subkliniske traumer fra proteser) og føre til sekundærinfeksjon i underliggende benvev.

Bisfosfonatassosiert kjeveosteonekrose

Epidemiologi

Sikre tall på forekomst og risiko for utvikling av bisfosfonatassosiert kjeveosteonekrose finnes ikke. Foreliggende data er basert på kasuistikker og studier med retrospektiv design og inadekvat studievarighet med derav statistiske begrensninger. Risikoen synes imidlertid å være mye mindre blant pasienter som behandles med perorale bisfosfonater for osteoporose, enn blant pasienter som mottar høye doser intravenøst i behandlingen av multipplett myelom eller skjelettmetastaser. Når det gjelder kreftpasienter som får bisfosfonat intravenøst, er risikoen 4-12% og hos pasienter som behandles med perorale bisfosfonater mot osteoporose, under 1%¹³. Risikoen øker mer enn fire ganger hvis pasienten får utført en tannekstraksjon.

Antall rapporterte tilfeller av kjeveosteonekrose hos pasienter som anvender bisfosfonater i de skandinaviske landene, er beskrevet i Tabell 2. Tallene bør tolkes med forsiktighet da det mest sannsynlig foreligger underrapportering i samtlige skandinaviske land. Bare i området rundt Stockholm er det registrert over 60 kasus (personlig meddelelse fra kjevekirurg Fredrik Jarnbring, Karolinska Universitetssykehus).

Når det gjelder osteoporosepasienter er det viktig å følge disse spesielt da forekomsten av osteoporose blant befolkningen synes å øke i alle de skandinaviske landene. Det er estimert at rundt 45% av hvite kvinner over 50 år er rammet av osteoporose. Ved 80-års alder er tallet nærmere 70%. Mellom 96 000 og 225 000 norske kvinner antas å være rammet av osteoporose (www.fhi.no). Norge ligger på verdenstoppen når det gjelder osteoporotiske brudd, uvisst av hvilken grunn. Danmark og Sverige ligger like etter. Osteoporotiske brudd er en viktig årsak til morbiditet/mortalitet og store helsekostnader. Antall frakturer antas å øke i fremtiden. Bruken av perorale bisfosfonater i behandlingen av osteoporose i Norge har økt fra 49 500 i 2004 til 56 700 i 2007

Tabell 2. Antall pasienter med kjeveosteonekrose innrapportert som bivirkning etter anvendelse av intravenøse og perorale bisfosfonater i de skandinaviske landene. Publisert etter godkjenning fra de respektive lands legemiddelverk.

Land	Totalt	Perorale
Danmark (2005-01.03.08) (www.laegemiddelstyrelsen.dk)	33	6
Finland (2005-01.03.08) (www.nam.fi)	33	Ikke rapportert
Sverige (-01.03.08) (www.lakemedelsverket.se)	96	27
Norge (-01.03.08) (www.legemiddelverket.no)	44	6

(www.reseptregisteret.no). Det er viktig å merke seg at intravenøse bisfosfonatinfusjoner (Aclasta), 1-4 ganger årlig, nå er godkjent i behandlingen av osteoporose. Novartis som produserer Zometa og Aclasta, sponset en randomisert kontrollert tre-årig studie der effekten av en årlig intravenøs infusjon Aclasta i behandlingen av 7 714 postmenopausale kvinner ble undersøkt¹³. Retrospektivt ble det identifisert to mulige tilfeller av kjeveosteonekrose, en under bisfosfonatbehandling og en i placebogruppen. For få data eksisterer til å kunne estimere risiko for kjeveosteonekrose ved årlig zoledronatinfusjon i behandlingen av osteoporose. En universell ICD kode for bisfosfonatassosiert kjeveosteonekrose ville lette datarapportering, men finnes foreløpig ikke.

Diagnostikk

Differensialdiagnostisk er det viktig å vite at osteonekrose i kjevene også kan forekomme ved bestråling mot hode og hals, kronisk kortikosteroidbehandling, herpes zoster virusinfeksjon, ukontrollerte infeksjoner og ved større traumer. For å skille bisfosfonatassosiert kjeveosteonekrose fra andre tilstander med forsinket sårtilheling har en arbeidsgruppe nedsatt av "Ameri-

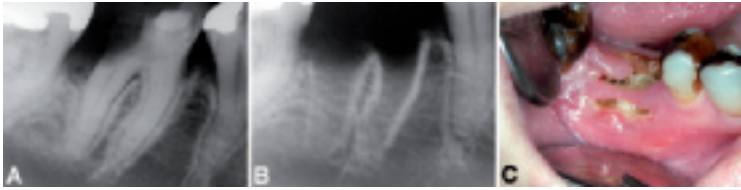
can Association of Oral and Maxillofacial Surgeons” kommet med en foreløpig definisjon:

”... exposed, necrotic bone in the maxillofacial region persisting for more than eight weeks in a patient who is taking, or has taken, a bisphosphonate and has not had radiation therapy to the head and neck”¹⁴.

Etter seks måneder på intravenøse bisfosfonater er det risiko for utvikling av kjeveosteonekrose i motsetning til etter tre år eller 156 ukentlige doser av peroralt administrert alendronat⁷. Forskjellen har med orale bisfosfonaters dårlige lipidløselighet som begrenser deres absorpsjon i tynntarmen til bare 0,63%. De akkumulerer derfor mye saktere i ben. Det vanligste kliniske bildet rapportert er en ekstraksjonsalveole som ikke tilheler (Fig. 2). Andre tegn og symptomer kan være¹⁵:

- dyp bensmerte (mangel på smerte hos enkelte)
- bløtvevshevelse
- parestesi
- infeksjon/pussdannelse/osteomyelittliknende forandringer
- bløtvevsulcerasjoner
- intra- og ekstraorale fistler
- mobile tenner
- eksponert ben
- radiologiske forandringer (varierende grad av radiolucens eller radioopacitet, utvidet periodontalpalte, sklerotisk lamina dura, generalisert osteosklerose i procesuss alveolaris) (Fig. 2a-b).

Kjeveosteonekrose kan i enkelte tilfeller være tilstede uten synlig eksponert ben. Tilstanden kan være tilstede i uker, til og med måneder før undersøkelse fremviser eksponert kjeveben. Symptomene kan imitere ”vanlig” dental og periodontal sykdom.



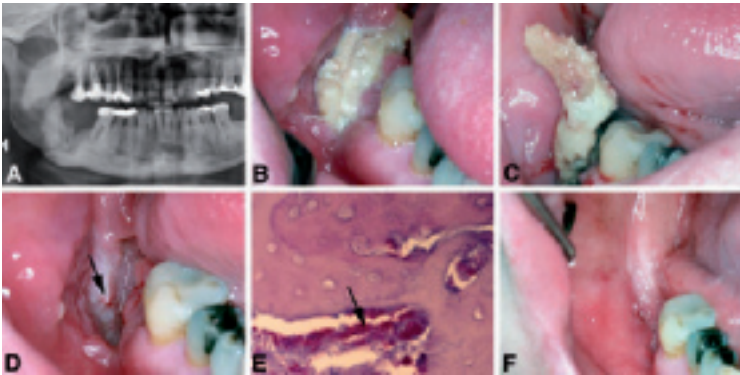
Figur 2. Osteonekrose i underkjeven etter ekstraksjon av frakturert 46 hos 58 år gammel kvinne som var behandlet med seks infusjoner zoledronat (Zometa) mot brystkreft med skjelettmetastaser. Ingen tilheling av alveole. a) Røntgen viser sklerotisk lamina dura og utvidet periodontalspalte før ekstraksjon av 46. b) To måneder senere ingen tegn til tilheling verken røntgenologisk eller klinisk. c) Progredierende smertefull kjeveosteonekrose. Hun døde av grunnsykdommen fem måneder etter ekstraksjonen.

Klinikk

En historisk tilstand i kjevene: ”phossy jaw” med liknende kliniske karakteristika som bisfosfonatassosiert kjeveosteonekrose ble rapportert for over 100 år siden blant annet hos arbeidere som produserte fosforbaserte fyrstikker⁵. Disse utviklet eksponert ben som ikke tilhelet i munnhulen. Tilstanden var relatert til hvor lenge de hadde jobbet med hvitt fosfor. Hvitt fosfor hemmer benresorpsjon, noe også bisfosfonater gjør.

Bisfosfonatassosiert osteonekrose er også primært begrenset til kjevene, men det er rapportert noen tilfeller i hofteben uten ledsagende infeksjon og ett tilfelle i øret etter fjernelse av en exostose i ytre øregang. Sistnevnte pasient hadde også osteonekrose i maxillen¹⁶.

Kjeveosteonekrose er rapportert å forekomme spontant i 25-40% av tilfellene, men er hyppigst rapportert etter oralkirurgiske inngrep (60-75%) som for eksempel tannekstraksjoner¹⁷ (Fig. 3). Mandibelen (spesielt posteriort og i nærheten av linea mylohyoidea) er hyppigere affisert enn maxillen, henholdsvis i 68% og 28% av tilfellene. I 4% av tilfellene var begge kjever involvert. Det er viktig å skille mellom kjeveosteonekrose assosiert ved intravenøs og peroral bisfosfonatbehandling. Tilstanden ved pe-

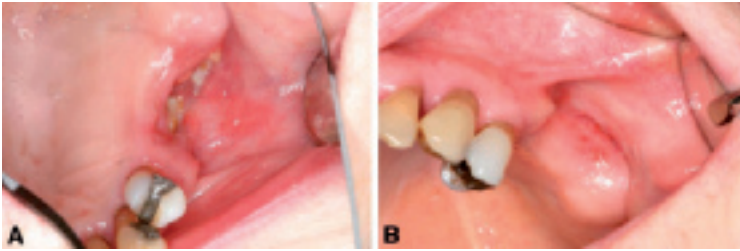


Figur 3. Osteonekrose i underkjeven etter ekstraksjon av 47 i 2005 hos 45 år gammel kvinne som var behandlet med zoledronat (Zometa) i to år (seponert ved osteonekrosediagnose) mot brystkreft med skjelettmestaser. Alveolen tilhelet ikke, og tilstanden var svært smertefull. a) I 2007 viste røntgen osteonekrose/osteomyelitt, mulig mandibelfraktur, uttalt bempåleiring og sekvesterdannelse regio 47. b) Sekvestrering av eksponert ben. c) Mobilt sekvester fjernes. d) Epitelialisering under sekvester. N. alv. inferior destruert og proximale nerveende (pil) synlig i defekt. e) Bakteriekolonier (actinomyces) på nekrotisk ben, se pil (H-E/PAS farging 600x) (foto: P Jepsen med tillatelse). f) Bløtvev tilhelet i 2008, men fortsatt røntgenforandringer. Redusert livskvalitet på grunn av kjeveosteonekrosen. Intermitterende antibiotikaterapi.

roral behandling er mindre alvorlig med mindre eksponert ben og symptomer, og seponering av bisfosfonat i opptil 12 måneder kan føre til tilheling i 60% av tilfellene, 40% må kompletteres med sekvestrektomi/benplastikk (Fig. 4). Seponering av intravenøst bisfosfonat er ikke dokumentert å føre til tilheling hos kreftpasienter.

Hvorfor kjevene?

Kjevebenet og spesielt alveolært ben er utsatt for bisfosfonaters toksiske effekt. Årsaken til dette er en relativ høy benremodelleringshastighet i kjeveben, over ti ganger raskere enn i noe annet



Figur 4. Osteonekrose i overkjeven etter tannekstraksjoner hos 74 år gammel kvinne behandlet i over fem år med alendronat (Fosamax) mot postmenopausal osteoporose. a) Eksponert ben med infeksjonstegn. b) Etter seponering av Fosamax i seks måneder, intermitterende antibiotikaterapi og munnskylling med klorhexidin er tilstanden i klar tilheling, intet eksponert ben.

ben i skjelettet. Spesielt nitrogenholdige bisfosfonater akkumulerer i områder med aktiv benremodellering. Okklusjonskrefter, protesebruk og patologi rundt tenner og i kjever som for eksempel periodontal inflammasjon med cytokinfrigjøring, øker hastigheten og kravet til benremodellering i alveolært ben og dermed også risikoen for kjeveosteonekrose. Det samme gjør invasive inngrep som ekstraksjoner, implantatkirurgi, periodontalkirurgi, traumer og tori/exostoser. Dette kan resultere i høyere konsentrasjoner i kjeveben (kun adskilt med tynn slimhinne fra en mikrobefylt munnhule) enn i andre ben i kroppen.

Forstyrrelse i normal benturnover og remodellering og en indirekte økning i benmineraliseringen kan resultere i akkumulering av mikrofrakturer i kjevene. Mikrofrakturer forekommer normalt ved daglig aktivitet. Hvis osteoklastaktiviteten hemmes, vil reparasjon av mikrofrakturer ikke foregå, og prosessen kan resultere i akkumulering av ikke-vitalt ben som vanligvis resorberes av funksjonelle osteoklaster. Det nye benet som initieres av osteoblastene, er sprøtt og mer utsatt for ytterligere mikrofrakturer. I tillegg har bisfosfonater antiangiogene egenskaper som kan føre til redusert blodgjennomstrømning til kjevene. Dette kan fremme utviklingen av eller hemme tilheling av osteone-

krose. Eksponert ben kan igjen bli infisert og føre til smerter og infeksjon. Det er viktig å presisere at oral infeksjon er en komplikasjon som kan forverre prosessen, men er ikke årsak til kjevenekrosen.

Risikofaktorer

Risikofaktorer for utvikling av bisfosfonatassosiert kjeveosteonekrose kan indeles i medikamentrelaterte, lokale og generelle faktorer¹⁴.

- Medikamentrelaterte risikofaktorer inkluderer:
 - type bisfosfonat og potens: zoledronat > pamidronat > perorale, intravenøs administrasjon resulterer i større medikamenteksponering til ben enn ved peroral administrasjon
 - behandlingsvarighet: lenger varighet er assosiert med økt risiko, kumulativ dose
- Lokale risikofaktorer inkluderer:
 - dentoalveolær kirurgi, inkludert, men ikke begrenset til
 - ekstraksjoner
 - implantatinnsetting
 - periapikalkirurgi
 - periodontalkirurgi
 - lokal anatomi
 - mandibula
 - tori (også i maxillen)
 - linea mylohyoidea
 - odontogene infeksjoner (periodontitt, abscesser), dårlig tannstatus
- Generelle risikofaktorer
 - alder (over 65år)
 - rase: kaukasiere

- cancer diagnose: multippelt myelom > brystkreft > andre cancere
- osteoporose/osteopeni.

Følgende faktorer antas å være risikofaktorer:

- cellegiftbehandling
- vaskulære tilstander
- alkoholmissbruk
- kortikosteroidbruk for kroniske tilstander
- dårlig tannhygiene
- røking
- diabetes
- overvekt.

Flere studier er nødvendig for å undersøke disse faktorens betydning for utvikling av bisfosfonatassosiert kjeveosteonekrose.

Patogenese av bisfosfonatassosiert kjeveosteonekrose

Patogenetiske mekanismer for utvikling av kjeveosteonekrose er foreløpig ikke klarlagt og er sannsynligvis sammensatt. Viktige faktorer for utviklingen synes å være hemming/fravær av benremodellering (benturnover) og redusert blodgjennomstrømning med bencellenekrose og apoptose som resultat. Eksponert ben kan lett bli kolonisert av bakterier som etter hvert etablerer biofilm (et samfunn av bakterier som er festet til en overflate, og der bakteriene kommuniserer med hverandre via forskjellige signal-systemer) på benoverflaten. Antibiotikas effekt på bakterier i biofilm er ofte dårligere enn på enkeltbakterier. Biofilmdannelse kan spille en viktig rolle i patogenesen ved å fremme celle(osteoklast)-mediert benresorpsjon¹⁸. Når biofilm først er etablert, vil det lokale vertsforsvar med dets reparasjonsmekanismer forsøke



Figur 5. Osteonekrose utviklet i over- og underkjeven hos 80 år gammel kvinne etter tannekstraksjoner der alveolene ikke hadde tilhelet før oppstart (to uker senere) med Zometa i forbindelse med multippelt myelom. Totalt fikk hun seks Zometa-infusjoner før kjeveosteonekrose ble diagnostisert og Zometa seponert av onkolog. a-b) 11 måneder etter ekstraksjonene har hun smerter, infeksjon og eksponert ben. c-d) Sekvestrering og bedre forhold ses to uker etter oppstart med antibiotika og klorhexidinskylling. e-f) Mobile sekvestere fjernes. g-h) Hun fremviser 6 måneder og 11 low level laser behandlinger senere ingen tegn til infeksjon, smerter eller eksponert ben.

å demarkere ("wall off") grensen mellom vitalt og nekrotisk ben og for så å avstøte/sekvestrere nekrotisk ben for å bli kvitt bakteriene (Fig. 5).

Retningslinjer for forebygging og behandling

Det finnes foreløpig ingen evidensbasert behandling av bisfosfonatassosiert kjeveosteonekrose. Tilstanden kan være svært tera-
pieresistent, spesielt hos pasienter på intravenøs behandling for malign sykdom. Før prospektive studier gir informasjon om effektive behandlingsprotokoller, er forbygging viktigst. Anbefalingene er basert på ekspertuttalelser og skiller mellom intravenøs og peroralt administrert bisfosfonat og er oppsummert i Tabell 3¹⁴.

CTX-test (enzymatisk metode) som er foreslått som risikoprediktor for utvikling av kjeveosteonekrose⁸, er foreløpig ikke evidensbasert og kan ikke anbefales. Vel-kontrollerte, randomiserte kliniske studier mangler.

Det er viktig at tannleger ikke gir skremmende informasjon vedrørende muligheten av å utvikle bisfosfonatassosiert kjeveosteonekrose da fordelene ved bruk av bisfosfonater på etablerte indikasjoner i dag klart oppveier risikoen for kjeveosteonekrose. Intermitterende behandling med alternative medikamenter til bisfosfonater er under utprøving. Osteoporosepasienter som har skiftet fra alendronat til lav-dose parathyroidea hormon (teriparatide, Forsteo), har hatt positiv effekt på etablert bisfosfonatassosiert kjeveosteonekrose. Nye retningslinjer og anbefalinger basert på randomiserte kliniske studier vil komme, og tannleger oppfordres til å holde seg oppdatert. Alle bisfosfonatassosierte kjeveosteonekroser bør dokumenteres og innrapporteres til bivirkningsnemda i det respektive land.

Tabell 3. Forebygging og behandling av bisfosfonatassosiert kjeveosteonekrose (¹⁴ modifisert).

Før oppstart med og under intravenøs bisfosfonatbehandling:

- Grundig klinisk og røntgenologisk oral undersøkelse med henblikk på infeksjonsfoci.
- Tenner med dårlig prognose fjernes. Ingen bisfosfonat før tilheling. Eliminere orale komplikasjoner om mulig, unngå elektiv oralkirurgiske prosedyrer under bisfosfonatbehandling som krever betilheling.
- Informere pasient om risiko og forsøk å forebygge skader/sykdommer som kan kreve inngrep senere.
- Instruere pasient i god munnhygiene.
- Optimalisere eventuelle tannproteser.
- Tette tannlegekontroller (hver sjetten måned).
- Antibiotika anbefales hvis tannekstraksjon må utføres under bisfosfonatbehandling, om mulig foretrekkes endodonti.

Før oppstart med og under peroral bisfosfonatbehandling:

- Klinisk og røntgenologisk rutineundersøkelse med henblikk på orale infeksjonsfoci før eller tidlig i bisfosfonatbehandlingen.
- Minimere risiko for fremtidige oralkirurgiske inngrep (eks. ekstraksjoner).
- Hvis implantat er planlagt, bør dette innsettes så tidlig som mulig. Har pasienten anvendt bisfosfonat i mer enn tre år, anbefales seponering i tre måneder før og tre måneder etter operasjon i samråd med foreskrivende lege.
- Instruere pasienten i god munnhygiene.
- Vurder antibiotikabehandling postoperativt hvis akutt akstraksjon er nødvendig hos pasient medisinert med bisfosfonat i mer enn tre år.

Behandling av etablert kjeveosteonekrose – intravenøse bisfosfonater:

- Bør primært håndteres av oral/kjevekirurg.
 - Om mulig ingen oralkirurgiske inngrep. Kun minimal debridering av spisse benkanter.
 - Biopsi kun ved mistanke om metastaser.
 - Antibiotika ved infeksjon (dyrkning), førstehåndsvalg: penicillin V og klindamycin ved penicillinallergi. Eventuelt metronidazol i tillegg. Unngå klindamycin ved påvisning av resistente bakterier.
 - Pasient skyller med klorhexidin 0,1% daglig.
 - Hyperbaroskygenbehandling synes ikke å ha effekt.
 - Kontroll hver tredje måned, oftere ved behov.
-

Behandling av etablert kjeveosteonekrose – perorale bisfosfonater:

- Om mulig seponer bisfosfonatbehandling i samråd med foreskrivende lege (gjelder kun ved peroral behandling), opphold på ca et år
 - 60% tilheler etter 6-12 måneder.
 - 40% tilheler ikke og kan behøve debridering etter 12 måneder.
 - Unngå kirurgisk reseksjon bortsett fra mindre debridering.
-

Konklusjon

Basert på nåværende litteratur er risikoen for å utvikle bisfosfonatassosiert kjeveosteonekrose liten, men mye større for kreftpasienter på intravenøs bisfosfonatbehandling enn for pasienter på peroral administrasjon for osteoporose. Når det gjelder tannbehandling av pasienter som anvender bisfosfonater, foreligger forskjellige anbefalinger i forhold til type administrert bisfosfonat og behandlingens varighet. Anbefalingene baseres foreløpig på ekspert- og paneluttalelser da det per i dag ikke finnes evidensbaserte data. Da de fleste osteonekrosekasus er diagnostisert etter invasiv tannbehandling som for eksempel tanneks-traksjon, er forebygging viktig.

LITTERATUR

- 1 Marx R. Oral & intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: History, etiology, prevention, and treatment. Chicago: Quintessence Publishing Co. Inc.; 2007.
- 2 Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-7.
- 3 Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4253-8.
- 4 Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-34.

- 5 Hellstein JW, Marek CL. Bis-phossy jaw, phossy jaw, and the 21st century: bisphosphonate-associated complications of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62 (12): 1563-5.
- 6 Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006; 7 (6): 508-14.
- 7 Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 415-23.
- 8 Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: Risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2397-410.
- 9 Russel RGG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999; 25: 97-106.
- 10 Watts NB, Marciani RD. Osteonecrosis of the jaw. *Southern Medical J* 2008; 101 (2): 160-5.
- 11 Diel IJ, Bergner R, Grötz KA. Adverse effects of bisphosphonates: Current issues. *J Support Oncol* 2007; 5: 475-82.
- 12 Gonzales-Moles MA, Bagan-Sebastian JV. Alendronate-related oral mucosa ulcerations. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 514-8.
- 13 www.ada.org/prof/resources/topics/osteonecrosis.asp. ADA Council on Scientific Affairs. Expert Panel Recommendations. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. American Dental Association, July 2008.
- 14 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 369-76.
- 15 Khosla S, Burr D, Cauley J et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1479-91.
- 16 Polizzotto MN, Cousins V, Schwarer AP. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal (letter). *Br J Haematol* 2006; 132: 114.

- 17 Sawatari Y, Marx R. Bisphosphonates and bisphosphonate induced osteonecrosis. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 2007; 19: 487-98.
- 18 Sedghizadeh PP, Kumar SKS, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66 (4): 767-75.

