

# **BISFOSFONATINDUSERT** **OSTEONEKROSE I KJEVENE**

*Prosjektoppgave for det integrerte mastergradstudie i odontologi*

*Odontologistudent 2004 – 2009*

*Anna Sergeevna Ipatova*



*Veileder: prof. dr. odont Knut Tornes*



*Våren 2009, Bergen*

## ***DISPOSISJON***

<b>Innledning.....</b>	<b>4</b>
Mål for oppgaven.....	5
Metodebeskrivelsen.....	6

## **DEL 1: Den teoretiske delen (Litteraturstudien)**

<b>1. Om bisfosfonater.....</b>	<b>7</b>
1.1. Utviklingen av bisfosfonater (historisk innblikk).....	7
1.2. Den kjemiske sammensetningen av bisfosfonater.....	8
1.3. Farmakodynamikk.....	10
1.4. Farmakokinetikk.....	12
1.5. Ulike typer av bisfosfonater og bruk av dem i Norge.....	12
1.6. Indikasjoner for bruk.....	15
1.7. Generelle bivirkninger.....	16
<b>2. Bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene.....</b>	<b>17</b>
2.1. Definisjon av osteonekrose i kjevene.....	17
2.2. Osteoklastenes rolle i den normale benresorpsjon og benfornyelse.....	18
2.3. Hvorfor osteonekrose i kjevene?.....	20
2.4. Det kliniske bildet av kjeveosteonekrose, tegn og symptomer.....	21
2.5. Kjeveosteonekrose histologisk.....	24
2.6. Faktorer som utløser kjeveosteonekrose.....	25
2.7. Risikofaktorer for utvikling av kjeveosteonekrose ved bisfosfonatterapi.....	26

2.7.1. Medisinske risikofaktorer.....	26
2.7.2. Dentale risikofaktorer.....	29
2.8. Behandling av kjeveosteonekrose.....	30
2.8.1. Behandling av kjeveosteonekrose induisert av intravenøse bisfosfonater.....	30
2.8.2. Behandling av kjeveosteonekrose induisert av orale bisfosfonater.....	32
2.9. Prevensjon av bisfosfonatindusert kjeveosteonekrose.....	32
2.10. Informasjon til pasientene som bruker bisfosfonater.....	35
<b>3. Osteonekrose versus osteoradionekrose.....</b>	<b>36</b>
3.1. Definisjon av osteoradionekrose.....	36
3.2. Det kliniske og histologiske bildet av osteoradionekrose i hovedtrekk.....	37
3.3. Behandling av osteoradionekrose i hovedtrekk.....	38
3.4. Forskjell mellom osteonekrose og osteoradionekrose (oversiktstabell).....	40
<b>DEL 2: Den praktiske delen (kasusstudie).....</b>	<b>42</b>
<b>1. Kasusbeskrivelsen.....</b>	<b>42</b>
1.1. Disposisjon for kasus beskrivelsen.....	42
1.2. Kasus 1.....	42
1.3. Kasus 2.....	47
1.4. Oversiktstabell over kasus.....	50
<b>Konklusjon.....</b>	<b>51</b>
<b>Sammendrag.....</b>	<b>54</b>
<b>Abstracts.....</b>	<b>55</b>
<b>Referanser.....</b>	<b>56</b>

## Innledning

Jeg valgte å skrive en litteraturstudie om bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene i min prosjektoppgave. Jeg ble kjent med problemstillingen gjennom et par artikler og syntes temaet var veldig interessant og aktuelt, derfor ønsket jeg å utdype mine kunnskaper om det.

Bisfosfonater er preparater som blir etter hvert mer og mer brukt i behandlingen av ikke bare sjeldne medisinske tilstander som multippel myelom og Paget's sykdom, men også ved benmetastaser fra bryst- og prostatakraft, osteopeni og ikke minst osteoporose. Siden preparatene blir mer utbredt er det viktig å samle inn data om deres potensielle bivirkninger (1).

Ifølge Nasjonalt reseptregister (2) var det cirka 45 000 mennesker som brukte bisfosfonater i Norge i 2004, cirka 50 000 i 2005, 53 000 i 2006 og nesten 54 000 i 2007. Disse tallene viser en konstant økning i forbruket. Mellom 100 og 200 pasienter årlig i perioden 2004 - 2006 fikk intravenøse bisfosfonater mot maligne tilstander (3).

De første rapportene om mulig sammenheng mellom bruk av bisfosfonater og smertefull eksponering av kjeveben kom i 2003. Det var amerikansk spesialist i oral og maksillofacial kirurgi Robert E. Marx som beskrev flere kasus av pasienter som gikk på intravenøse bisfosfonater, blant annet zoledronat, og hadde eksponert kjeveben. Siden den tiden har det kommet flere rapporter om tilstanden. 94 % av beskrevne kasus omhandler pasienter med multippel myelom og carsinoma med skjelettmetastaser som får intravenøse nitrogeninnholdende bisfosfonater og 4 % omhandler pasienter med osteoporose. Kreftpasienter har høyest risiko for å utvikle kjeveosteonekrosen. Prevalensen av osteonekrose hos canserpasienter anses å være 6 til 10 %, mens prevalensen for dem som tar alendronat er ukjent. Mandibelen er dobbel så mye affisert enn maxilla og 60 % av kasus har oppstått etter oralkirurgi (4).

Risikoen for utvikling av osteonekrose i kjeven er størst ved bruk av zoledronat, og ser ut til å øke med økende dose og brukstid. Den kumulative risikoen for å utvikle osteonekrose ved bruk av zoledronat var i følge en studie 1 % innen det første behandlingsåret og 21 % etter tre år, mens den for pamidronat (alene eller i kombinasjon med zoledronat) var henholdsvis 0 % og 4 %. Gjennomsnittlig behandlingstid før påvisning av osteonekrosen har vært om lag ni måneder for zoledronat, 14 måneder for pamidronat og tre år for alendronat (5).

I Norge er det rapportert om 39 kasus av osteonekrose hos pasienter som har brukt bisfosfonater. Ti av disse pasientene har kun brukt perorale bisfosfonater (Fosamax), 9 av dem mot - osteoporose (6).

Det er viktig å notere at det ikke finnes direkte vitenskapelig bevis på at bisfosfonater utløser osteonekrose i kjevene og de nøyaktige mekanismer på hvordan det skjer er heller ikke beskrevet. Det foreligger likevel såpass mye dokumentasjon at man har grunn til å tro at pasienter som bruker bisfosfonater har økt risiko for utvikling av kjeveosteonekrose. Den økte bevisstheten rundt fenomenet har også ført til at tannleger rapporterer om flere kasus.

Pasienter må bli informert om nytte/risiko av bisfosfonatterapi, og det bør brukes alternativ terapi for postmenopausal osteoporose når det er mulig. Behandlende allmennleger bør være opptatt av dentale problemer hos pasienter som trenger å behandles med bisfosfonater og henvise dem til tannleger før behandlingsoppstart (7).

Siden 60 % av osteonekrosetilfeller har oppstått etter et kirurgisk inngrep som, for eksempel, tannekstraksjon (4) er det viktig at tannleger er kjent med problemstillingen. De må være nøye med å undersøke pasientenes anamnesticke opplysninger, hvilke medisiner pasienter bruker og hvilke konsekvenser kan dette ha for munnhulen.

Opgaven består av to deler: litteraturstudie og beskrivelse av to kasus.

### *Mål for oppgaven:*

1. Lære om bisfosfonater, deres virkningsmekanismer og bivirkninger.
2. Beskrive bisfosfonatindusert kjeveosteonekrose histologisk og klinisk og risikofaktorer for utviklingen av tilstanden.
3. Lære om metoder og forstå viktigheten av å forebygge kjeveosteonekrosen ved behandling med intravenøse og orale bisfosfonater.
4. Sammenlikne bisfosfonatindusert kjeveosteonekrose med osteoradionekrose og forstå forskjeller av det kliniske bildet og i behandlingen av disse tilstandene.
5. Beskrive to kasus av kjeveosteonekrose for å illustrere hvordan tilstanden blir håndtert i

Norge.

### *Metoder:*

Litteraturstudien ble foretatt ved hjelp av søk i PubMed sin database og følgende begrep ble brukt: *osteonekrosis, jaws, bisphosphonates*. Tilgjengelige frie artikler hovedsakelig fra 2003 frem til 2008 ble gjennomgått. Det har også blitt brukt noen bøker, artikler fra tidsskrifter og studier foretatt i Norge. Nødvendig informasjon fra RELIS database og Nasjonalt reseptregister ble hentet.

I kasusbeskrivelsene har to pasienter ved Kjevekirurgisk poliklinikk ved Haukeland sykehus blitt intervjuet, undersøkt og tatt kliniske bilder av. Røntgenologiske undersøkelser gjennom flere år og journalutskrifter ble også gjennomgått og brukt for å beskrive tilstanden, behandlingen og resultat av denne hos disse to pasienter for å illustrere håndteringen av kjeveosteonekrose i Norge. Pasientene gav samtykke til å bruke informasjonen i oppgaven.

# DEL 1: Den teoretiske delen (Litteraturstudien)

## 1. Om bisfosfonater

Bisfosfonater er syntetisk dannede analogier av uorganisk pyrofosfat, som finnes naturlig i urin og plasma. I medisinen brukes de hovedsakelig i behandlingen av osteoporose, Paget's sykdom, multippel myelom, hyperkalsemi og skjelettmetastaser ved bryst- og prostatakrefte. De har blitt brukt siden midten av 19. århundre i industrien, men bare i 1968 fant man ut at de også kunne påvirke benresorpsjon og inhibere bendannelse.

### 1.1. Utviklingen av bisfosfonater (historisk innblikk)

Bisfosfonater har først blitt syntesert av tyske kjemikere i 1865 (8).

På den tiden ble de brukt til industrielle formål (tekstil- og oljeindustri). Bisfosfonater har evne til å forhindre avleiring av kalsium karbonat, derfor ble de mye brukt i rør (9). Bruk av bisfosfonater innenfor medisin startet hundre år senere. Det første konseptet om biologiske karakteristika av bisfosfonater ble representert av Fleisch H. og andre i 1968 (10). De studerte forkalkningsmekanismer og viste at plasma og urin inneholdt komponenter som kunne inhibere forkalkning. De fant videre ut at det var uorganisk pyrofosfat, som var et kjent biprodukt i mange biosyntetiske reaksjoner og forekom naturlig i urin og plasma, som kunne forhindre forkalkning ved å binde til hydroksoapatitkrystaller. Det ble foreslått at det uorganiske pyrofosfatet regulerte mineraliseringsprosesser i ben og kunne spille en rolle i noen patologiske prosesser i kroppen, som for eksempel nyresteindannelse (8).

Forskningsgruppen jobbet videre og kom til konklusjon at *in vitro* kunne pyrofosfat også inhibere kalsiumfosfat oppløsning, men det påvirket ikke den normale benmineraliseringen og benresorpsjonen. Dette fikk dem til å se på pyrofosfatets analogier. Bisfosfonater viste seg å være disse analogiene som kunne påvirke benmineraliseringen og benresorpsjonen (10).

Det første mennesket som ble behandlet med bisfosfonater var en 16 måneder gammel jente som hadde myositis ossificans progressiva (MOP), en sykdom som fører til forkalkninger av bløtvev i kroppen, blant annet muskler. Jenten var i kritisk tilstand pga forkalkning av brystmuskulaturen og klarte ikke å puste. Barnet fikk etidronsyre oralt (første gang i 1967) for behandling av

tilstanden. Jenten ble bedre og fortsatte å bruke preparatet i årevis for å kontrollere sykdommen. Det ble videre foreslått at etidronsyre kunne være effektiv i behandlingen av Paget's sykdom, og et klinisk studie på mennesker med Paget's sykdom ble utført ved Oxford. Det var det første studiet som viste at bisfosfonater var effektive i behandlingen av Paget's sykdommen (11). Dette og flere andre studier førte til at etidronsyre (Didronel) ble godkjent (på 1980-tallet) som medikamentelt preparat for behandling av Paget's sykdom og i intravenøs form – for behandling av hyperkalsemi pga malignitet.

De orale bisfosfonatene for behandling av osteoporose kom i bruk i midten av åttitallet (11). En annen tidlig klinisk anvendelse av bisfosfonater var å benytte dem for benskanning for å finne benmetastaser og andre benlesjoner. Bisfosfonater bindes lett til benets minerale matriks og kan videre linkes til gamma-emitterende technetium isotop. Disse egenskapene ble utnyttet i benskanning.

Men den viktigste kliniske applikasjonen av bisfosfonater var å bruke dem som inhibitorer av benresorpsjon i behandlingen av sykdommer som man tidligere ikke hadde noen behandling for (12).

## 1.2. Den kjemiske sammensetningen av bisfosfonater

Bisfosfonater er en syntetisk analog til uorganisk pyrofosfat (13). Men bisfosfonater inneholder et karbonatom i stedet for et oksygenatom (fig. 1). Dette gjør at bisfosfonater ikke kan brytes ned hydrolytisk og akkumulerer derfor i benmatriks. Bisfosfonater har ekstremt lav halveringstid (14).

Det er også riktig å kalle bisfosfonater for både difosfonater og gem-difosfonater. I medisinen brukes betegnelsen bisfosfonater for alle terapeutiske agenter som har  $[P-(R_1)C(R_2)-P]$  struktur. Sidesegmentene – R1 og R2 kan variere (se fig.1). Dette tillater å oppnå ulike kjemiske, biologiske, terapeutiske og toksikologiske karakteristika av bisfosfonater (8).



Figur 1. Den kjemiske formelen av pyrofosfat og bisfosfonat (14)

Pyrofosfat	Bisfosfonat
$  \begin{array}{c}  \text{OH} \quad \text{OH} \\    \quad   \\  \text{O} = \text{P} - \text{O} - \text{P} = \text{O} \\    \quad   \\  \text{OH} \quad \text{OH}  \end{array}  $	$  \begin{array}{c}  \text{OH} \quad \text{R}_1 \quad \text{OH} \\    \quad   \quad   \\  \text{O} = \text{P} - \text{C} - \text{P} = \text{O} \\    \quad   \quad   \\  \text{OH} \quad \text{R}_2 \quad \text{OH}  \end{array}  $

Man tror at bisfosfonatenes evne til å påvirke benresorpsjon er mye avhengig av to ulike egenskaper av bisfosfonatens molekyle. Hydroksylgruppe i R1 posisjon, for eksempel, øker bisfosfonatens benaffinitet, mens R2 bestemmer den biologiske aktiviteten av en bisfosfonat (8).

De viktigste momentene i grunnkjemien av bisfosfonater:

1. P-C-P gruppe er nødvendig for irreversibel binding til hydroksyapatitt og gjør bisfosfonater mer resistent for hydrolyse i et surt miljø.
2. Hydroksylgrupper (OH) er seter som binder til hydroksyapatitt, igangsetter bindingen. Når R1 gruppe er også en hydroksylgruppe øker dette affinitet til benets minerale komponenten ytterligere.
3. R2-kjedet bestemmer potens. R2-kjedet kan være av to typer: et terminal amino-kjede eller et nitrogeninnholdende kjede (9).

Sammensetninger som inneholder nitrogenatom i alkylkjeden, for eksempel pamidronsyre, er mer potente enn de som ikke inneholder nitrogenatom, for eksempel etidronsyre. Bisfosfonatene som inneholder tertiært nitrogen (ibandronsyre) har enda større evne til å inhibere kalsiummetabolisme. Den nyeste generasjonen av bisfosfonater, som zoledronsyre, inneholder et nitrogen atom i en heterosyklisk ring. Disse preparatene viser seg til å være mest potente. For å oppnå den maksimale potensen må nitrogenatomet i R2 sidekjeden være på en bestemt avstand fra P-C-P gruppen og i en spesiell spatial konfigurasjon (12).

Bare nitrogeninnholdende bisfosfonater har blitt kjent for å produsere osteonekrose i kjevene

(3).

4. Fosfonatgrupper er også nødvendige for at bisfosfonater skal være aktive (12).

Forandringer i en eller begge fosfonatgrupper reduserer bindingsstyrke til den minerale komponenten i benet, derfor er slike bisfosfonatpreparater mindre potente. Det antas at bisfosfonatenes evne til å inhibere benresorpsjon er avhengig av to ulike egenskaper i preparatenes molekyl. R1 sidekjede inneholder både hydroksylgruppe og to fosfonatgrupper som begge virker som "benkroker" og tillater bisfosfanatene å bindes til benets minerale matriks fort og effektivt. Når preparater er i benet avgjør R2 sidekjedenes tredimensjonale konformasjon den biologiske aktiviteten av molekylet og påvirker bisfosfonatenes evne til å virke på spesielle områder i benet (12).

### 1.3. Farmakodynamikk

Bisfosfonater virker ved å inhibere benets resorpsjon, remodellering og fornyelse. Påvirkningen oppstår på et cellulært nivå, men de nøyaktige mekanismene er enda ikke helt kjent.

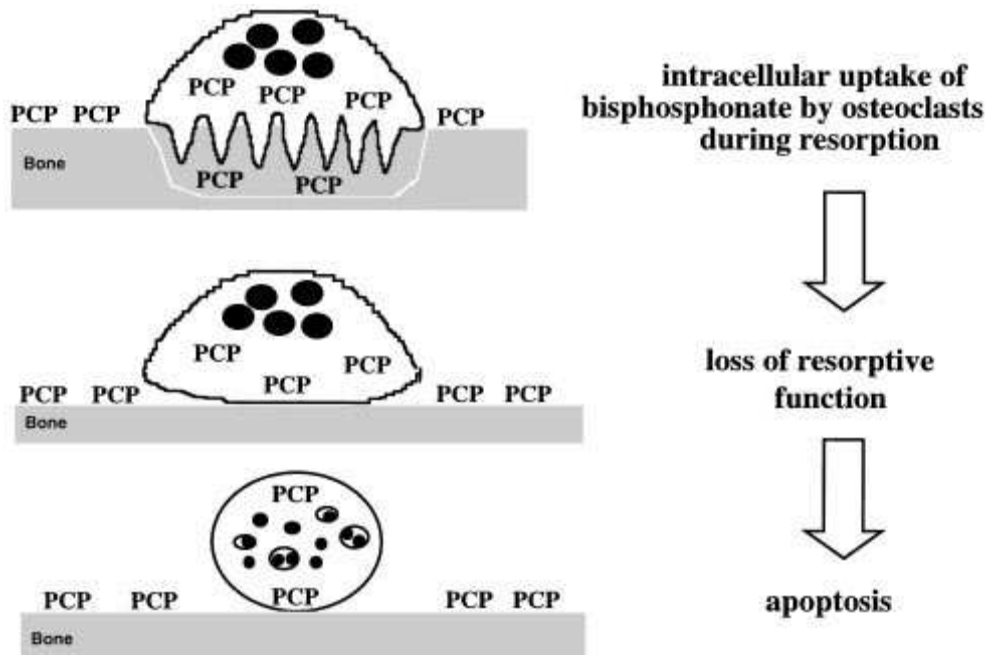
Det skjer en kontinuerlig remodellering i benvevet ved at osteoklaster fjerner gammelt eller skadet ben, mens osteoblastene bygger opp et nytt ben (3).

Bisfosfonater har en spesiell høy benaffinitet, både til et nettopp dannet ben og ben under dannelsen. De akkumulerer også lett i benet. Dette gjør at de nesten bare påvirker ben når de administreres i terapeutiske doser. Osteoklastpåvirkningen skjer på flere nivåer: inhibering av osteoklastrekruttering og osteoklastenes aktivitet og forkortelse av osteoklastenes liv (10).

Effekten på osteoklaster fører til at benet ikke blir resorbert og som følge av dette ikke blir fornyet. Det gamle benet overlever lengre enn det skal (14).

Man tror at når bisfosfonatene blir tatt opp av osteoklaster influerer de cellulær metabolisme og fører til apoptose (fig. 2).

Figur 2. Skjematisk fremstilling av opptak av bisfosfonater i benet (12)



Nyere studier viser at bisfosfonater kan deles i minst to ulike grupper avhengig av deres virkningsmekanismer i osteoklaster.

Den ene gruppen er bisfosfonater som likner pyrofosfat, for eksempel, etidronsyre. Disse kan inkorporeres i ikke-hydrolyserte analogier av ATP som kan inhibere ATP-avhengige intracellulære enzymer. Enzymene er cytoplasmiske, og bisfosfonatenes metabolisme er avhengig av cellulært opptak. Derfor akkumulerer bisfosfonatmetabolitter i cellenes cytoplasma, og akkumuleringen inhiberer mange andre intracellulære metabolske enzymer, som påvirker celfunksjon og overlevelse. Det vil si at bisfosfonatmetabolitter er cytotoxiske og at noen typer bisfosfonater er ”prodrugs” som konverteres til aktive metabolitter etter å bli tatt opp av cellen. Men detaljerte mekanismen av hvordan dette skjer er fremdeles uklar (12).

Den andre gruppen av bisfosfonater er de nitrogeninnholdende mest potente bisfosfonater som inhiberer mevalonat passasje ved å forhindre farnesylpyrofosfatsyntase og andre typer enzymer som fremdeles er ukjente. Denne inhiberingen fører til minket dannelse av isoprenoide lipider som er nødvendige for dannelsen av flere typer proteiner, blant annet GTP-bindende proteiner som Ras, Rho, Rac og Rab. Disse proteinene er helt essensielle i mange celfunksjoner, og deres dysfunksjon vil føre til flere forandringer i cellen og til slutt til apoptose av osteoklaster (12).

Antiresorptiv potens av nitrogeninnholdende bisfosfonater er avhengig av inhiberingen av flere typer enzymer eller kombinasjonen av enzymer. Det er nødvendig med flere studier som kan belyse de nøyaktige mekanismene og enzymene (10).

#### 1.4. Farmakokinetikk

Orale bisfosfonater har dårlig biotilgjengelighet og en lav absorpsjonsprosent i tynntarmen: bare 1 % til 10 % er tilgjengelig i benvevet. Sirkulerende halveringstid av orale og intravenøse bisfosfonater er maksimalt 2 timer, det vil si at bisfosfonater opptas fort av benet. Tretti til sytti prosent av intravenøse bisfosfonater eller fra den absorberte dosen av orale bisfosfonater når og akkumulerer i benet. Resten utskilles uforandret i urin (14).

Repeterte doser akkumulerer i benmatriks og kan kun fjernes ved osteoklastenes aktivitet. Men siden bisfosfonater er toksiske for osteoklaster, øker deres akkumulering i benet. Bisfosfonatenes bentoksisitet er både dose- og tidsavhengig. Halveringstiden til de akkumulerte bisfosfonatene er meget langt og antas å være flere år (14).

#### 1.5. Ulike typer av bisfosfonater og bruk av dem i Norge

Bruk av bisfosfonater i Norge har stadig økt. Rapporten fra Reseptregisteret viser at i 2004 var det cirka 45 000 pasienter som fikk bisfosfonater, mens i 2007 var det registrert cirka 54 000 brukere. Mellom 100 og 200 pasienter årlig får behandling med bisfosfonater mot maligne tilstander (2).

Det finnes to hovedgrupper av bisfosfonater: intravenøse og orale.

Tabellene nedenfor beskriver bisfosfonater som brukes i Norge i dag.(3)

Tabell 1: De orale bisfosfonater

Generisk navn	Salgsnavn	Den kjemiske formelen		Hovedvirkestoff	Hovedindikasjon	Relativ potens
		R1	R2			
Etidronsyre	Didronate + Calcium	-OH	-Me	Dinatrium etidronsyre	Osteoporose	1
Alendronsyre	Alendronat, Fosamax	-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	Natriumalendronat (trihydrat)	Osteoporose	1 000
Risedronsyre	Optinate, Optinate Septimum	-OH	-CH <sub>2</sub> -3-pyridine	Risedronatnatrium	Osteoporose	1 000
Ibandronsyre	Bonviva	-OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) (pentyl)	Ibandronnatrium-monohydrat	Osteoporose	1 000
Ibandronsyre	Bondronat	-OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) (pentyl)	Ibandronnatrium-monohydrat	Benmetastaser	1 000

Tabell 2: De intravenøse bisfosfonater

Generisk navn	Salgsnavn	Den kjemiske formelen		Hovedvirkestoff	Hovedindikasjon	Relativ potens
		R1	R2			
Ibandron- syre	Bonviva	-OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N (CH <sub>3</sub> ) (pentyl)	Ibandronnatrium -monohydrat	Osteoporose	1 000
Ibandron- syre	Bondronat	-OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N (CH <sub>3</sub> ) (pentyl)	Ibandronnatrium -monohydrat	Benmetastaser	1 000
Pamidron- syre	Pamidronat- dinatrium Mayne	-OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Pamidronat- dinatrium	Benmetastaser	1 000 – 5 000
Zoledron- syre	Zometa	-OH	-CH <sub>2</sub> - imidazole	Zoledronsyre- monohydrat	Benmetastaser, den eneste som kan påvirke metastaser fra prostatakraft	10 000
Zoledron- syre	Aclasta	-OH	-CH <sub>2</sub> - imidazole	Zoledronsyre- monohydrat	Paget's sykdom	10 000

Bisfosfonater deles også i nitrogeninnholdende og nitrogenfrie bisfosfonater.

Nitrogeninnholdende bisfosfonater er: alendronsyre, risedronsyre, pamidronsyre, zoledronsyre og ibandronsyre.

De som ikke har nitrogen i seg er følgende: etidronsyre og tiludronsyre (9).

## 1.6. Indikasjoner for bruk

Siden bisfosfonater viser den spesielle evnen til sterk binding til benvev er de for det meste brukt i behandlingen av patologiske tilstander forbundet med ben.

Bisfosfonater har vist seg å være gode preparater for behandling av bensykdommer som oppstår som resultat av multippel myelom og metastaserende kreftsykdommer. Intravenøse bisfosfonater er kjent for å utsette utviklingen av skjelettrelaterte komplikasjoner, som brudd og kompresjoner av vertebra. De er også med på å lette smerter, motvirker hyperkalsemi og bedrer livskvaliteten til kreftpasienter (15).

De intravenøse bisfosfonatene brukes ved behandling av følgende tilstander:

1. For å redusere smerter i ben og hyperkalsemi ved multippel myelom.
2. Prevensjon og behandling av benmetastaser ved brystkreft, lungekreft og andre typer kreft.
3. Paget's sykdom.

De orale bisfosfonater brukes hovedsakelig i behandling av osteoporose og prevensjon av postmenopausal bentap (16).

I den siste tiden har bisfosfonater blitt brukt for prevensjon av bentap og erosjon ved revmatoid artritt.

Bisfosfonater brukes også for benscanning pga deres sterke benaffinitet (8).

Nyere og potensielle kliniske indikasjoner for bruk av bisfosfonater (8):

- Osteoporose hos menn.
- Barn med osteogenesis imperfekta og andre osteopeniske forstyrrelser.
- Bruk etter hjerte- og levertransplantasjon.
- Økt bruk for behandling av ulike typer kreft for å bedre anti-tumor effekt og overlevelse (pga anti-angiogeniske egenskaper).
- Mulig bruk ved andre sykdommer i ledd, som osteoartritt.
- Reduksjon av bentap assosiert med periodontitt.
- For å forhindre tap/løsning av leddproteser.
- Mulig bruk som en komponent i anti-amøbiske og anti-malaria medisiner (8).

## 1.7. Generelle bivirkninger

Pasienter tåler vanligvis bra administreringen av bisfosfonater. De fleste sideeffektene er forutsigbare og lette å håndtere. De vanligste bivirkningene er postdoseringsymptomer, forandringer i blodets nivåer av kalsium, magnesium og fosfor ioner, og av og til forhøyelser i serums kreatinin (17).

Generelle bivirkninger etter bruk av bisfosfonatpreparater:

1. Postdoseringsymptomer, som vanligvis oppstår etter første infusjon av intravenøse bisfosfonater: hodepinne, influensalignende symptomer, myalgi. Disse bivirkningene er milde og opphører som oftest etter tre dager.
2. Gastrointestinale bivirkninger anses som hyppig forekommende, både ved bruk av intravenøse og orale bisfosfonater: diaré, kvalme, oppkast, gastritt, erosjoner og ulcerasjoner i slimhinner.
3. Hypokalsemi kan oppstå ved behandling av Paget's sykdom.
4. Utslett.
5. Muskelskjelettsystemets relaterte bivirkninger: smerter i muskel, ledd og ben, leddstivhet. Benfrakturer.
6. Anti-angiogenisk effekt (18).
7. Nevrologiske bivirkninger: svimmelhet, parestesi, trøtthet.
8. Osteonekrose i kjevene sies å være en mindre vanlig bivirkning, ses oftere hos kreftpasienter (19).
9. Nyresvikt og akutt tubulær nekrose i nyrene nevnes også som en av de mest alvorlige bivirkninger ved bruk av bisfosfonater.



## **2. Bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene**

Det er nå dokumentert at bruk av bisfosfonater (både orale over lang tid og intravenøse) kan føre til utviklingen av osteonekrose i kjevene. Det står blant annet i Felleskatalogen (19) at osteonekrose i kjevene er en sjelden komplikasjon som forekommer hovedsakelig hos kreftpasienter behandlet med bisfosfonater. Det er også rapportert tilfeller av utviklingen av osteonekrose i kjevene hos pasienter som har blitt behandlet mot osteoporose med orale bisfosfonater over lang tid (mer enn 10 år) (14). Ifølge P. Løkken *et al* (3) får 6 -10 % av kreftpasienter, som blir behandlet med bisfosfonater, kjeveosteonekrose, mens forekomsten av tilstanden hos pasienter som bruker bisfosfonater mot osteoporose er usikker, men antas å være lavere, siden det har blitt beskrevet få kasus av slike pasienter. Risiko for utvikling av kjeveosteonekrose ved osteoporosebehandling antas å være 0,7 tilfeller per 100 000 behandlingsår med alendronsyre (3).

### 2.1. Definisjon av osteonekrose i kjevene

Osteonekrose i kjevene defineres som en lesjon i kjevene med følgende trekk: eksponering av alveolært ben i og/eller det palatinale benet i ett eller flere områder, inkludert ekstraksjonsalveole. Kjeveosteonekrose forbindes verken med lokal malignitet eller stråleterapi i hode-/halsområdet (20). Det er en forutsetning at pasienten har blitt behandlet med bisfosfonater og at tilstanden persisterer i mer enn åtte uker (den perioden er vanligvis tilstrekkelig for full tilheling etter de fleste inngrep i munnhulen).

Benet er nekrotisk, men nekrosen oppstår som resultat av bentoksisitet (osteopetrose).

Tilleggssymptomer som smerter, ødem, parestesi, sår i bløtvevet rundt, løse tenner, radiografiske forandringer, kan være til stedet men er ikke nødvendige (20).

Eksponeringen av alveolært ben oppstår spontant eller etter et kirurgisk inngrep som tannekstraksjon, behandling av periodontale problemer, rotspissamputasjon eller implantat innsetting.

Diagnosen av bisfosfonatindusert kjeveosteonekrose må ekskludere andre orale sykdommer som osteomyelitt, sinusitt, periapikal patologi, osteoradionekrose, neuralgiutløst kavitetsdannende

osteonekrose, akutt nekrotiserende ulcerativ periodontitt og bentumorer og metastaser (20).

## 2.2. Osteoklastenes rolle i den normale benresorpsjon og benfornyelse

Det er viktig å forstå osteoklastens rolle i den normale benresorpsjon og benfornyelse fordi toksisiteten av bisfosfonater kommer først og fremst av deres virkning på osteoklastene.

Benresorpsjon er en obligatorisk prosess i benvekst, frakturtilheling, tannerupsjon og opprettholdelse av kalsiumnivå i blodet. Den kontinuerlige benremodelleringen som skjer i kroppen er også avhengig av benresorpsjon (21).

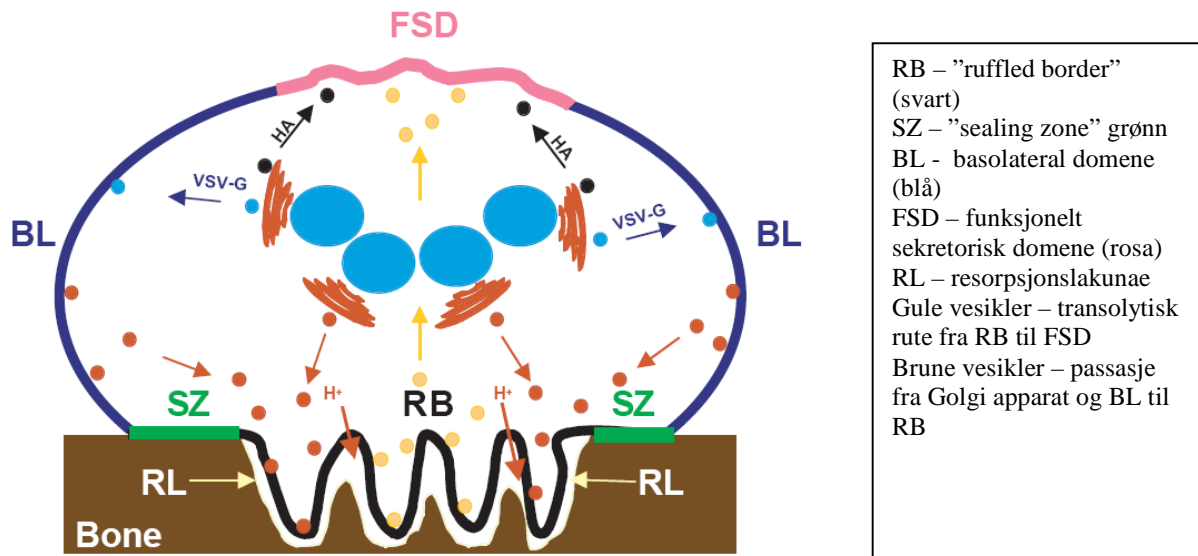
Osteoklaster er de cellene som er ansvarlige for benresorpsjon. De kommer opprinnelig fra haemopoietiske celler av monocytt/makrofag familie. Modne osteoklaster er gigantiske multinukleære celler. Det finnes ikke noe reservoar av inaktive osteoklaster, det vil si at de rekrutteres bare når det er behov for dem (22).

I den normale benfornyesyklus starter osteoklastene å resorbere ben i respons til parathyroidea hormon.

Resorpsjonen skjer i flere steg (21): osteoklaster migrerer til resorpsjonssete, bindes til ben, polariseres og danner nye membrandomener, løser opp hydroksylapatitt, bryter ned den organiske komponenten i ben, fjerner nedbrytningsprodukter fra resorpsjonslakunae og til slutt enten går i apoptose eller vender tilbake til ikke-resorberende fasen.

Når osteoklasten har migrert og bundet seg til benet, dannes det flere membrandomener: "the sealing zone" (under osteoklasten), "a ruffled border" (sekretorisk domene, ligger i kontakt med ben), "functional secretory" domene og basolateral membran (se fig.3).

Figur 3. Fremstiller skjematisk en aktiv osteoklast (21)



For å bryte ned benets mineraliserte komponent skyller osteoklasten ut hydrokloridsyre gjennom "ruffled border" og inn i resorpsjonslakunae. Den sterke syren løser opp benets mineralkrystaller og eksponerer på denne måten den organiske matriksen. Flere proteolytiske enzymer - kollagenaser, proteinaser, gelatinaser og stromelysiner, som alle er dannet av osteoklasten, - bryter ned den organiske benkomponenten (21).

Nedbrytningsprodukter fjernes fra resorpsjonslakunae via transcytose inn til funksjonelt sekretorisk domenet (21).

Under bennedbrytningen skylles det ut flere faktorer (ben morfogenetiske protein, insulin-liknende vekstfaktorer 1 og 2) som fører til differensiering av lokale og sirkulerende stamceller til osteoblaster og stimulerer dem til å danne et nytt ben.

Ingen nytt ben dannes uten osteoklastisk fjerning av det gamle benet.

Osteoblaster/osteocytter påvirkes også ved at et gammelt ben mister osteocytter (via apoptose) og blodforsyning og blir dødt og avaskulært. Det benet må fjernes og erstattes av et nytt ellers blir det eksponert eller frakturert (14).

### 2.3. Hvorfor osteonekrose i kjevene?

Kjeveben kan sammenliknes med flere ben i kroppen samtidig som kjevebenet er ganske unikt. Både mandibelen og maxilla dannes primært ved hjelp av intramembranøs bendannelsen. Maxilla er mer vaskulærisert enn mandibelen. Prosessen av hematopoiese er veldig begrenset i kjevebenet fordi benmarg her er fylt opp med fett. Dette gjør at kjevebenet har mindre tilhelingspotensial enn andre ben i kroppen (23).

Samtidig er kjevebenet hele tiden utsatt for store belastninger i form av okklusjonskrefter og er mer avhengig av osteoklastisk benresorpsjon, remodellering og fornyelse enn andre ben i kroppen (14). Som resultat av kontinuerlig påvirkning resorberes alveolart ben mye raskere enn andre ben i kroppen, og kjevene har høyere opptak av bisfosfonater og akkumulerer bisfosfonater i høye konsentrasjoner. Kraften fra en normal okklusjon påvirker først og fremst området rundt tenneses rotspisser (kompresjonskrefter), mens lamina dura blir utsatt for tensjonen. For å tilpasse seg okklusjonskreftene vil lamina dura undergå kontinuerlig remodellering. Har en pasient absorbert og akkumulert en tilstrekkelig mengde av bisfosfonater, kan ikke lamina dura remodelles og blir hypermineralisert. Dette forklarer økt sklerose og utvidelse av periodontal spalte på røntgen (14).

Tilhelingsprosessen i kjevebenet kan beskrives ved å beskrive tilhelingen etter en tannekstraksjon. Etter en tannekstraksjon dannes det fort et blodkoagel i ekstraksjonsalveolen. Videre dannes det vaskulærisert granulasjonsvev i området. Vevet består av nye blodkar, umodne mesenchym celler, leukocytter og kollagenfibrer (24). Osteoklastene blir rekruttert til området for å remodelle, det vil si det skjer en økning i osteoklastisk aktivitet. Det myke benet erstattes med lamellært ben som videre utvikles til et mer modent trabekulært ben med benmarg (24). Osteoklaster spiller en avgjørende rolle i bentilhelingen. Hvis de imidlertid ikke fungerer slik de skal vil ikke det myke benet omdannes til et mer modent ben.

Hvis mer bisfosfonater akkumulerer i kjevene og det oppstår et traume (for eksempel ekstraksjon), kan ikke alveolært ben respondere lengre med ny bendannelse og benet blir nekrotisk. Overliggende mukosa mister blodforsyning fra underliggende ben og blir ødelagt. Klinisk fører dette til eksponering av det underliggende nekrotiske benet (14).

Bisfosfonatindusert osteonekrose kan også oppstå i tannløse områder og over tori. Torus er et tett ben med få celler og blodkar (svakt vaskulærisert), har høy turnover rate og tynn overliggende

mukosa. Så selv en liten reduksjon i normal bennedbrytning resulterer i nekrose og beneksponering (14).

Tannløse kjevepartier resorberes raskt, har høy ben turnover rate som fører til at de kan utvikle bisfosfonatindusert osteonekrose.

Bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene kan også delvis forklares med at det er bare slimhinne og periost som skiller alveolart ben fra den mikrobefylte og traumeintense munnhule. Det er kort avstand fra patologiske områder med periodontitt og andre orale infeksjoner til det underliggende benet. Når det skjer et traume eller en infeksjon oppstår det misforhold mellom behov og evne for benreparasjon og dette kan resultere i lokal osteonekrose. (3).

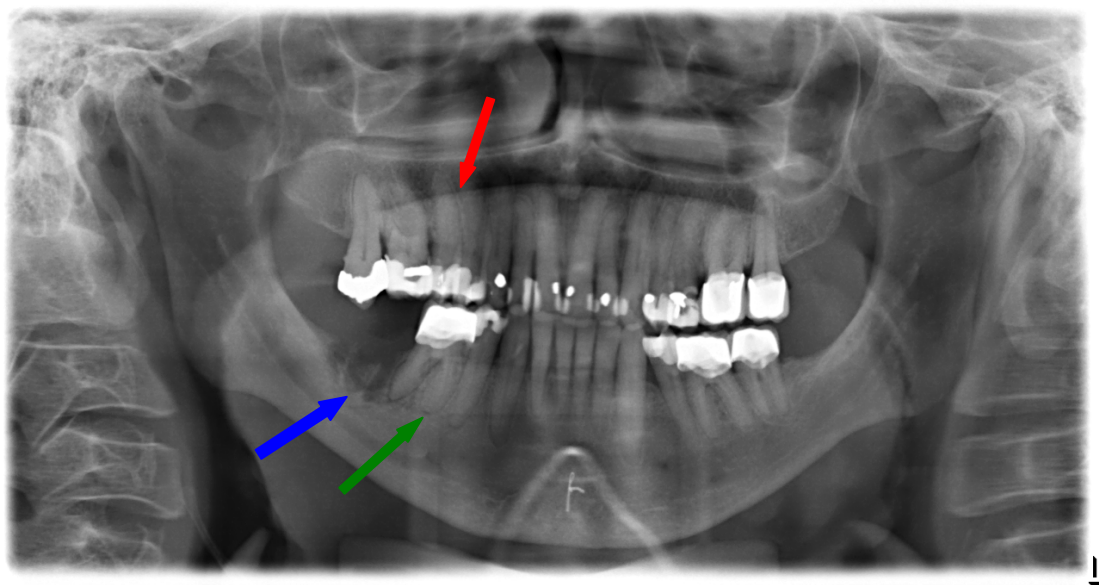
#### 2.4. Det kliniske bildet av kjeveosteonekrose, tegn og symptomer

Det er vanlig at den første kliniske presentasjonen av bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene er forbundet med smerter, hevelse og infeksjon i området, løse tenner, bløtvevshevelse, erytem, ulcerasjon, parestesier, tilstedeværelse av en fistel og eksponert ben (25). Symptomene kan oppstå spontant, men i over halvparten av alle tilfellene oppstår de etter en tannekstraksjon eller et annet kirurgisk inngrep. Hos en mindre del av pasienter oppstår symptomene i forbindelse med proteseagnagsår eller andre fysiske traumer (3).

Det er også vanlig at osteonekrosen kan forbli uten symptomer i en lengre tidsperiode og kan oppdages ved en vanlig rutinemessig undersøkelse hos en tannlege. Lesjonene blir kun symptomatiske i tilfelle av inflammasjon eller infeksjon i det omliggende vevet.

Det kliniske bildet kan variere veldig, både i forhold til symptomer, størrelsen på lesjoner og alvorlighetsgrad. Tilstanden diagnostiseres vanligvis når man ser et nekrotisk ben som er blottlagt. Det er ofte vanskelig å oppdage osteonekrosen på et tidlig stadium fordi de røntgenologiske forandringer er ofte ganske subtile (3). Likevel kan man se forandringer på røntgen ifølge Marx (se fig.4) (14).

Figur 4. OPG av en pasient med osteonekrose, hentet fra Kjevekirurgisk poliklinikk, Haukeland sykehus



Tidlige røntgenologiske funn ved osteonekrose av kjeveben: sklerose av lamina dura (rød pil), tap av lamina dura, og/eller utvidelse av periodontal spalte (grønn pil), spesielt i molar området (14). Med blå pil er det markert et område med allerede eksponert ben.

Utviklet bisfosfonatindusert osteonekrose kan vises forskjellig på røntgenbilder. Cherry L. Estilo og andre beskriver i sitt retrospektive studie at røntgenfunn hos pasienter med bisfosfonatindusert osteonekrose kan i noen tilfeller ikke vises på bilder i det hele tatt. I andre tilfeller vises den som diffuse radiolusente områder som er tegn på redusert bentilheling etter et kirurgisk inngrep eller som et avgrenset radiolusent område, bensekvestrum eller lytiske forandringer (26).

Kliniske bilder av bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene, noen eksempler, (3).

Figur 5.



Figur 6.



Som konklusjon kan man si at hovedtrekk ved bisfosfonatindusert osteonekrose er:

- beneksposering under tenner, ofte med smerter (27)
- vevsødem og løse tenner kan observeres
- kirurgiske inngrep fører ikke til bedre resultater
- i de fleste tilfeller oppstår eksponeringen etter en tannekstraksjon eller et annet kirurgisk inngrep
- i mange tilfeller oppstår det komplikasjoner i form av en infeksjon
- som oftest oppstår bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene hos kreftpasienter som får intravenøse bisfosfonater (28)

I noe litteratur skiller man mellom tre ulike kliniske grader av bisfosfonatindusert osteonekrose:

Grad 1: eksponert nekrotisk ben uten symptomer.

Grad 2: eksponert nekrotisk ben med smerter og infeksjon.

Grad 3: eksponert nekrotisk ben med smerter, infeksjon og patologisk fraktur, ekstraoral fistel eller osteolyse med utbredelse til mandibelens basis (29).

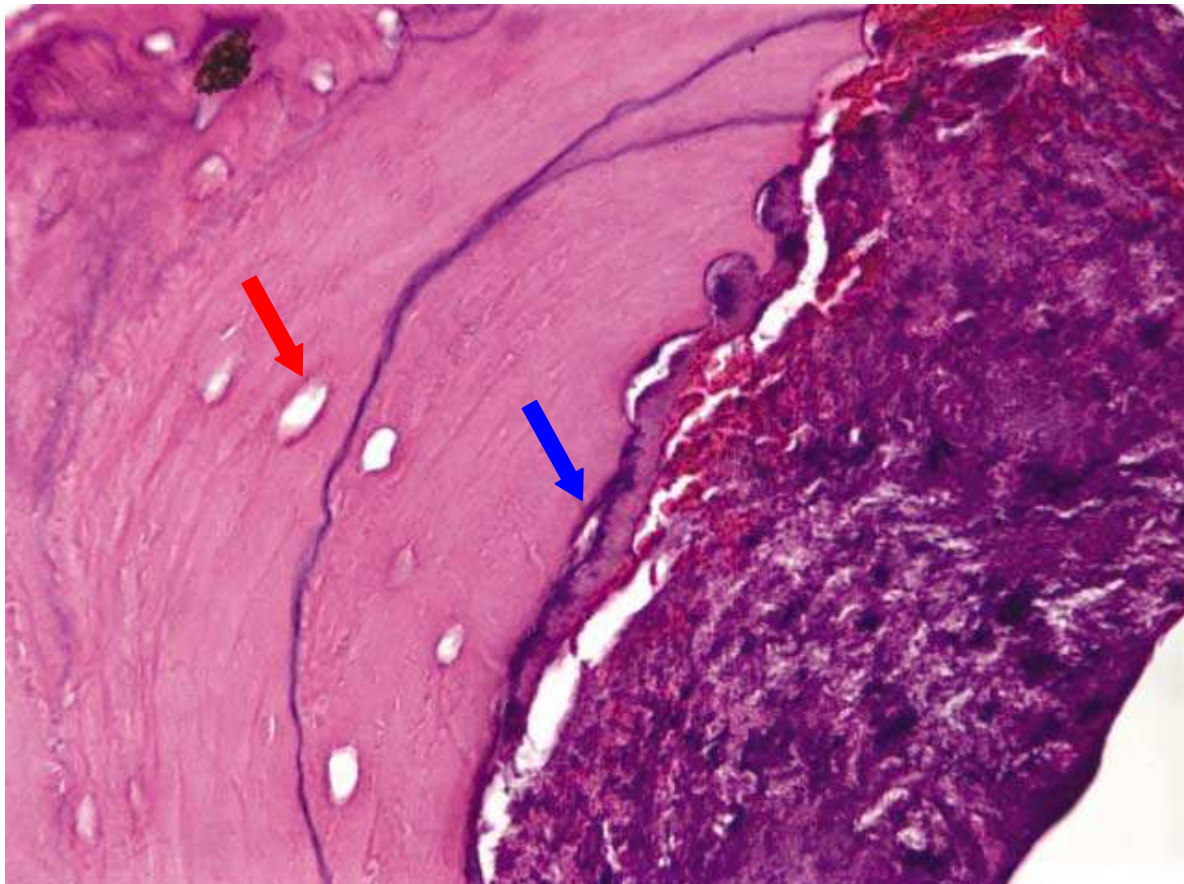
## 2.5. Kjeveosteonekrose histologisk

Det histologiske bildet av bisfosfonatindusert osteonekrose (se fig.7 og fig.8) viser et nekrotisk ben med tomme benlakunaer. Det finnes ingen levende benceller i vevet, som for eksempel osteoblaster, osteocytter eller osteoklaster. Det er vanlig med tilstedeværelse av inflammatoriske celler og bakterier i vevet (30).

Det nekrotiske benet kan også inneholde fragmenter av bløtvev som består av prolifererende flerlaget plateepitel med rete pegs og neutrofillisk eksocytose.

Underliggende bindevev inneholder ansamlinger av plasmaceller og neutrofiler (31).

*Figur 7.* Histologisk bilde av bisfosfonatindusert osteonekrose (30)

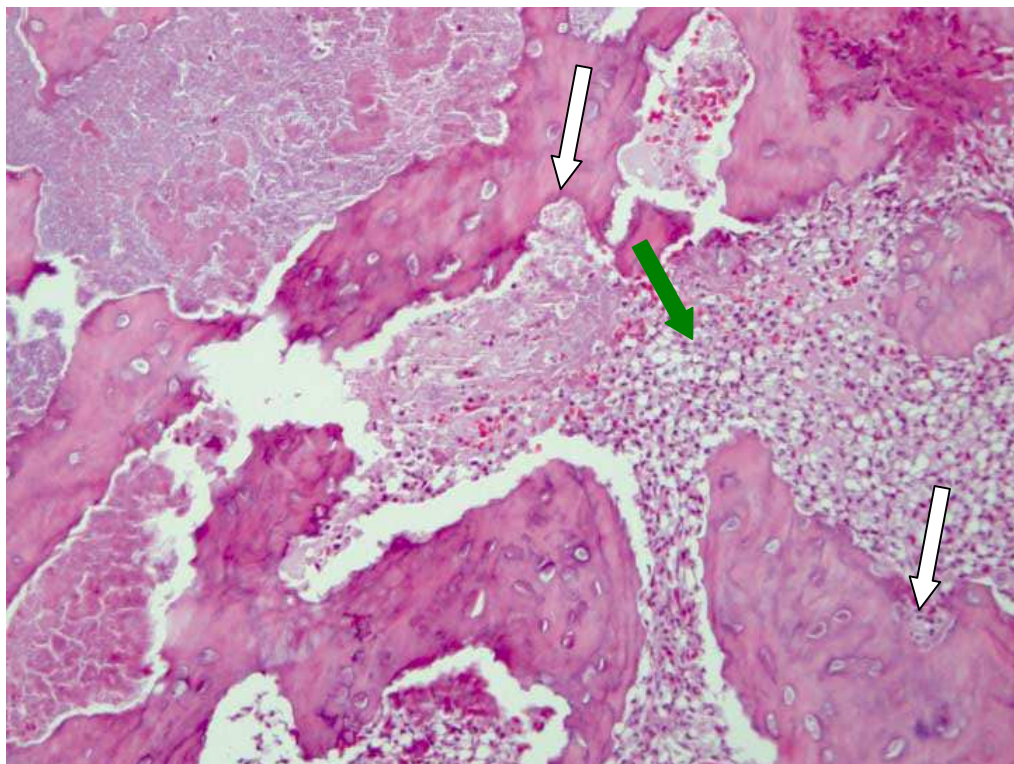


Rød pil: tomme lakunaer.

Blå pil: ujevn kant med tilstedeværelse av bakterier (som oftest Actynomicies arter), plakk og inflammatorisk infiltrat.



Figur 8. Histologisk bilde av bisfosfonatindusert osteonekrose fra mandibelen, området med det eksponerte benet etter en tannekstraksjon (hematoxylin-eosin stain, original magnification x100) (32)



Grønn pil: inflammatorisk infiltrat.

Hvite piler: resorpsjonslakunaer.

Noen forskere mener at "bone turnover" ikke er redusert innenfor osteonekroselesjoner (33). Disse resorpsjonslakunaer som er markert med hvite piler indikerer ifølge forskerne at osteoklastaktiviteten er forhøyet. De mener også at dette sees også tydelig på røntgenbilder, der man ser radiolusente (lytiske lesjoner) områder i osteonekrotiske seter.

## 2.6. Faktorer som utløser kjeveosteonekrose

Flere faktorer som påvirker utviklingen av osteonekrose i kjevene er beskrevet i litteraturen (34). Den faktoren som nevnes oftest i kasusbeskrivelser er ulike kirurgiske inngrep blant annet er tannekstraksjon bredt uttalt. En stor del av pasienter med bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene utviklet nekrosen etter en tannekstraksjon der tannen hadde håpløs prognose enten på grunn av karies eller total periodontitt. Nekrosen oppstod da i ekstraksjonsalveolen.

Dårlig oral hygiene, sjeldne tannlegebesøk, dårlig tilpasset proteser og periodontitt nevnes også som risikofaktorer.

Det beskrives også kasus der man har utviklet osteonekrose etter mislykket endodontisk behandling, etter rotspissamputasjon, periodontal kirurgi og implantat innsetting.

Det er ikke nødvendig med en utløsende faktor for at bisfosfonatindusert osteonekrose utvikles i kjevene. Ifølge Marx (14) oppstår nekrosen spontant i 25 % av alle tilfellene, mens resten utvikles etter et inngrep i munnhulen.

## 2.7. Risikofaktorer for utvikling av kjeveosteonekrose ved bisfosfonatterapi

Det er vist at blant pasienter som har utviklet bisfosfonatindusert osteonekrose er det en større gruppe pasienter som har andre felles for dem faktorer som kan muligens predisponere dem for denne typen nekrosen. Men risikofaktorene som nevnes under har ikke evnen til å utløse osteonekrosen alene, uten bruk av bisfosfonater. Det finnes også en hel gruppe pasienter som har kun inntatt orale bisfosfonater og har ikke hatt noen andre faktorer som kunne påvirke utviklingen av nekrosen, men likevel har utviklet tilstanden.

Hoff *et al* (35) har i sin retrospektive analyse av pasienter med bisfosfonatindusert osteonekrose funnet ut at pasienter med kjeveosteonekrose var i gjennomsnitt lengre syk av kreftsykdom (5,75 år med sykdommen versus 3,11 år for de pasienter som ikke hadde osteonekrose) og hadde også lengre periode med benmetastaser (5,22 år versus 1,53 år). Videre fikk pasienter med kjeveosteonekrose mye høyere doser av pamidronsyre eller zoledronsyre og ble behandlet i lengre tidsperiode (35).

### 2.7.1. Medisinske risikofaktorer

I litteraturen er det oftere beskrevet kasus av kreftpasienter med utviklet bisfosfonatindusert osteonekrose. Kreftceller har evnen til å påvirke osteoklaster ved å produsere faktorer og cytokiner som kan både aktivere osteoklaster og nedregulere homøostasen av normale vev for egen overlevelse og blodtilførsel. For eksempel, kreftindusert hyperkalsemi er tilstanden som behandles med intravenøse bisfosfonater, og den oppstår på grunn av at kreftceller produserer parathyroid hormonliknende peptid. Kreft påvirker også normal vevstilheling. I tillegg

gjennomgår alle kreftpasienter cytostatika behandling. Cytostatika er toksiske for friske celler også. Rundt 55 % av pasientene med osteonekrose i kjevene får også behandling med glukokortikoider (dexamethasone), og disse er kjent for å påvirke blant annet sårtilhelingen (kollagensyntese) (14). Det er også kjent at glukokortikosteroider i seg selv kan føre til osteonekrose via skaden på endotelceller og benmikrosirkulering, som kan resultere i trombose av nutrisjonkapillærer (36).

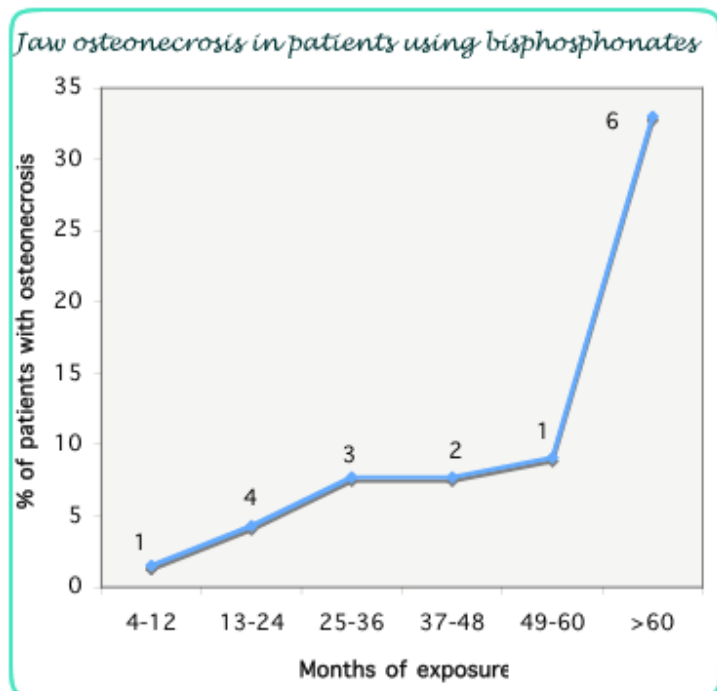
Diabetes mellitus er også blitt beskrevet som en ekstra risikofaktor for utvikling av bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene (37). Khamasi *et al* har funnet ut at blant kreftpasienter som har utviklet osteonekrose i kjevene er det flere som også har diabetes mellitus. Diabetes er ofte assosiert med benets mikrovaskulære ischemi, dysfunksjon av endotelceller, minsket benfornyelse og remodelering og økt apoptose av osteoblaster og osteocytter (37). Diabetikere har som oftest senere sårtilheling (38). Bisfosfonater kan ytterligere forverre disse tilstandene.

G. Campisi *et al* har listet opp risikofaktorer for utvikling av bisfosfonatindusert kjeveosteonekrose (39):

- Risikofaktorer relatert til medikamenter:

Bisfosfonatens potens spiller en stor rolle for utviklingen av kjeveosteonekrose. Man har registrert høyere forekomst av kjeveosteonekrose hos pasienter som går på zoledronsyre og pamidronsyre. Administreringsmåte er nokså viktig: intravenøse bisfosfonater fører oftere til utvikling av osteonekrose. Ved langtidsadministrering av bisfosfonater øker risikoen av osteonekrose (se fig.9) (35).

Figur 9. Insidens av kjeveosteonekrose hos kreftpasienter som har blitt behandlet med bisfosfonater (40).



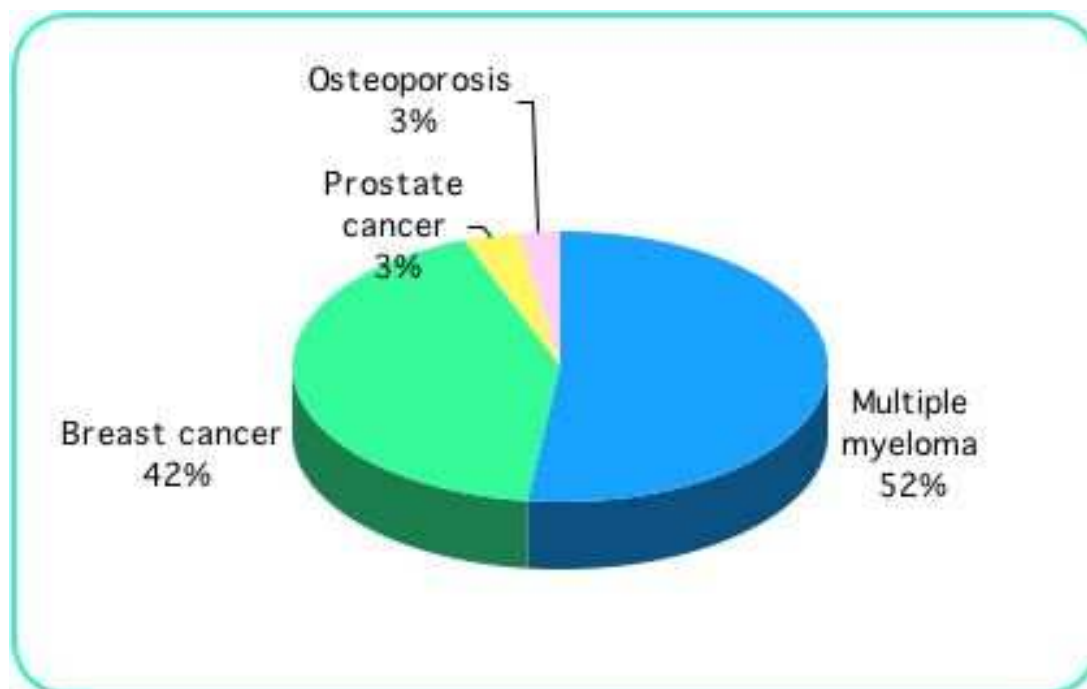
Samtidig bruk av kortikosteroider, cytostatika, østrogenerapi øker risikoen ytterligere.

- Risikofaktorer relatert til anamnese:

Osteonekrose/osteomyelitt av kjevene tidligere i forløpet, stråling av hode-/halsområdet kan øke risikoen.

Kreftdiagnose og type kreft påvirker også risiko. Det er registrert oftere forekomst hos pasienter med multippel myelom enn hos disse med bryst-, prostata- eller andre typer kreft. For eksempel Marx (41) i sin studie av 119 pasienter med kjeveosteonekrose har fått følgende resultater (se fig. 10):

Figur 10: Fordeling av pasienter med kjeveosteonekrose etter diagnose (41)



Osteopeni/osteoporose i lag med en kreftdiagnose øker risiko for kjeveosteonekrose.

Dårlig matinntak, diabetes, sykdommer forbundet med bindevev, Gaucher's sykdom, systemisk lupus erythromatosus, lavt stoffskifte, dårlig immunforsvar, hyperlipemi, anemi, problemer med koagulasjonssystemet og vaskulære forstyrrelser er blant risikofaktorer også.

- Demografiske og systemiske risikofaktorer

Eldre og kvinner får oftere kjeveosteonekrose.

- Bruk av tobakk og alkohol

### 2.7.2. Dentale risikofaktorer

Det spesielle med bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene er det faktum at dentale risikofaktorer spiller en mye viktigere rolle enn medisinske risikofaktorer. Det er viktig å rette oppmerksomhet mot dentale risikofaktorer, siden forebyggelsen av bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene tar utgangspunkt i disse faktorene.

G. Campisi *et al* (39) har listet opp følgende lokale risikofaktorer for utvikling av kjeveosteonekrose:

- I de fleste skrevne artikler om bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene er det nevnt dentoalveolært kirurgi som risikofaktor. Tannekstraksjoner, plassering av dentale implantater, periodontal og periapikal kirurgi er blant de prosedyrene som nevnes oftest som faktor som har utløst tilstanden hos pasienten. Det oppstår manglende tilheling i området, som ofte blir sekundært invadert av munnhule bakterier som fører til infeksjonen og smerter i området, og tilstanden oppdages på denne måten (42).
- Trauma mot kjevebenet.
- Dårlig munnhygiene.
- Periodontitt.
- Periodontale og periapikale absesser.
- Torus palatinus og torus mandibulæris.
- Proteseagnag eller dårlig tilpasset protese (39).

## 2.8. Behandling av kjeveosteonekrose

Det kan være svært vanskelig å behandle tilstanden siden den er terapiresistent i høy grad. Hovedsakelig består behandlingen av å kontrollere smerter og infeksjon ved hjelp av systemisk antibiotikaterapi og munnskyllinger med klorheksidin. Det kan være nødvendig med kirurgisk revisjon av nekrotisk ben (3).

### 2.8.1. Behandling av kjeveosteonekrose induert av intravenøse bisfosfonater

Valg av behandlingsstrategien er ofte avhengig av bisfosfonatindusert kjeveosteonekroses utviklingsgrad. Pasienter med et eksponert ben men uten noen smertefulle symptomer kan behandles med systemiske antibiotika som penicillin eller clindamycin, daglig klorheksidin skylling, og det viktigste, med tett oppfølging av en spesialist. En kirurgisk behandling av nekrosen, for eksempel, fjerning av sekvester og forsøk på å lappe det eksponerte benet med gingival mukosa kan føre til ytterligere ekspansjon av det nekrotiske området og infeksjon. I noen tilfeller er det likevel nødvendig med en større kirurgisk behandling av kjeveosteonekrose. I ekstreme tilfeller der store deler av kjevebenet er involvert og det finnes åpent dreneringskanal (fistula) kan det være nødvendig med fjerning av sekvester og rekonstruksjon av kjevebenet.

Det er vanskelig å oppnå fullstendig tilheling hos mange pasienter, men smertefritt og infeksjonsfritt eksponert ben aksepteres vanligvis greit (31).

Marx har foreslått tre ulike terapiregimer for behandling av kjeveosteonekrose induisert av intravenøse bisfosfonater (14).

Regime A: Penicillin, 500 mg, fire ganger daglig og munnskyll med 0,12 % klorheksidin, tre ganger daglig, som kontinuerlig terapi.

Regime B: Penicillin, 500 mg, fire ganger daglig og munnskyll med 0,12 % klorheksidin, tre ganger daglig til man får kontroll over infeksjon og oppnår smertefri tilstand. Da kan penicillinkuren avsluttes, men man fortsetter med klorheksidinskylling. Hvis infeksjonen oppstår igjen kan penicillinbehandling restartes.

Regime C: Behandlingen består av munnskyll med 0,12 % klorheksidin, tre ganger daglig og et alternativt antibiotikum pga allergi eller penicillinresistans. Antibiotika alternativer inkluderer:

1. Doxycycline, 100 mg, en gang daglig, brukes enten kontinuerlig, som i Regime A eller i symptomatisk periode som i Regime B.
2. Levoflaksin, 500 mg, en gang daglig. Anbefales å brukes kun i symptomatisk periode.
3. Erythromycin, 400 mg, tre ganger daglig. Anbefales å brukes kun i symptomatisk periode.
4. Metronidasol, 500 mg, tre ganger daglig, kan brukes i tillegg til alle overnevnte antibiotika men bare maksimum i 10 dager i strek (40).

Det har også blitt foreslått flere alternative metoder for behandling av bisfosfonatindusert kjeveosteonekrose. Alle disse metodene er enda under utprøving og blir ikke brukt rutinemessig. Michael C. Adornato *et al* (43) har behandlet pasienter med etablert bisfosfonatindusert osteonekrose med kombinasjon av benreseksjon med applisering av PRP (platelet-rich plasma) og plassering av en resorberbar kollagenmembran på toppen av benet. I sitt forsøk har de kirurgisk fjernet det nekrotiske benet til et område med frisk ben. I deres kasus var nekrosen og følgende reseksjon gjort innenfor alveolært ben, slikt at det kortikale benet forble inntakt. PRP ble preparert på en spesiell måte, da man tok 20 ml blod som var analog med pasientenes og sentrifugert for å separere blodet i de røde blodcellene, plasma og PRP. PRP ble så fjernet og det ble laget 2 ml PRP for hver pasient. Det ble deretter tilført trombin med kalsiumklorid for den riktige aktiveringen av vekstfaktorer og koagulerende kaskader. Denne gelen ble lagt i benkaviteten etter reseksjonen og dekket med membranen. Man antok at gelen skulle danne fibrinnettverk og føre til epitelialvekst langs membranen det vil si at tilhelingsprosessen

forbedres.

Denne terapiformen har vist gode resultater, man har til og med oppnådd fullstendig tilheling hos enkelte pasienter ifølge forskerne i gruppen. Men de påpeker også at det er nødvendig med flere studier for å bekrefte at denne behandlingen kan være nyttig og forbedre livskvaliteten hos pasienter med etablert bisfosfonatindusert kjeveosteonekrose (43).

Den andre alternative behandlingsformen som er beskrevet i litteraturen er ozonbehandlingen. M. Petrucci *et al* (44) prøvde ut en ny behandlingsprotokoll hos pasienter med multippel myelom som utviklet osteonekrose i kjevene. Den inkluderte ozonterapi (7 dager før og 7 dager etter kirurgien, pluss to ekstra seanser under selve inngrepet) i lag med antibiotika administrering (amoxicillin 1 g, to ganger daglig og metronidazol 1 g daglig i 15 dager) og kirurgi. Studien viste at behandlingen kan dempe smerter, inflammasjon og halitose hos alle pasienter, selv om noen av dem med lang sykdomshistorie og store mengder av bisfosfonatadministrering hadde dårligere respons (44).

#### 2.8.2. Behandling av kjeveosteonekrose indusert av orale bisfosfonater

Osteonekrose indusert av orale bisfosfonater er vanligvis mindre i omfang og er lettere å behandle. Det første steget i behandlingen av kjeveosteonekrosen indusert av orale bisfosfonater er å seponere preparatet i ett år og/eller starte en behandling med alternative medikamenter mot osteoporose/osteopeni. (14). Ellers er behandlingen lik som for kjeveosteonekrose indusert av intravenøse bisfosfonater, men man oppnår oftere en fullstendig tilheling av nekrosen.

#### 2.9. Prevensjon av bisfosfonatindusert kjeveosteonekrose

Forebygging av bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene er viktig og bør være hovedretningslinjen i behandlingen av osteonekrosen (45).

En tannlege bør være en del av det medisinske personalet som driver med behandlingen av pasienter der bruk av bisfosfonater vil være nødvendig. Pasienter som skal ha bisfosfonatterapi bør først og fremst henvises til en tannlege for undersøkelse og kontroll av nåværende orale sykdommer, spesielt tannkaries, periodontitt og periapikale lesjoner, men også for tilpasning av proteser, eliminering av proteseagnag og fjerning av mandibulære og palatinale tori (31).

Felleskatalogen (19) anbefaler sjekk og nødvendig behandling hos tannlege før oppstart med



bisfosfonatbehandling.

Det har blitt utarbeidet flere anbefalinger for hvordan man kan forebygge bisfosfonatassosiert osteonekrose, for eksempel av Novartis og ADA (46).

#### *Prevensjon av osteonekrose ved bruk av intravenøse bisfosfonater hos kreftpasienter*

Det anbefales å utføre full undersøkelse med OPG og intraoralt for å finne potensielle seter for dentale og periodontale infeksjoner hos pasienter som skal starte på intravenøse bisfosfonater. Pasienten bør få instruksjon om å unngå hvilken som helst oral prosedyre som kan føre til uintakte slimhinner og eksponering av ben. Alle tenner med dårlig prognose bør ekstraheres, og man må være streng i vurderingen. Alle nødvendige kirurgiske inngrep må utføres og full tilhelingen oppnås før starten av bisfosfonatterapi (47).

Det er spesielt viktig å lære pasienter opp til å utføre bra hjemmehygiene, og pasientene må kontrolleres oftere hos en tannlege (opp til 3-4 ganger i året, avhengig av tilstedeværelse av risikofaktorer).

Det er nødvendig å unngå hvilken som helst form for invasiv terapi, nekrotiske tenner bør rotfylles, ingen ekstraksjoner foretas. Ved behov kan tannkroner fjernes og gjenstående røtter rotfylles heller enn ekstraheres i løpet av bisfosfonatterapi (47).

#### *Prevensjon av osteonekrose ved bruk av orale bisfosfonater*

Disse anbefalingene ble utarbeidet pga millioner av mennesker går på orale bisfosfonater, og disse trenger vanlige sjekk hos en tannlege, og det fantes ingen slike anbefalinger før disse ble utarbeidet av ADA. Anbefalingene baseres kun på ekspertmeninger, siden det finnes ingen kliniske forsøk som evaluerer dental behandling av pasienter som går på orale bisfosfonater. Tannleger som skal behandle pasienter som bruker orale bisfosfonater oppfordres til å besøke [www.ada.org/prof/resources/topics/osteonecrosis.asp](http://www.ada.org/prof/resources/topics/osteonecrosis.asp), fordi denne siden oppdateres jevnlig.

#### **Generelle anbefalinger.**

Alle pasienter som starter med orale bisfosfonater bør i forkant bli undersøkt nøye hos en tannlege og få all den nødvendige behandlingen for å få orale tilstander under kontroll. Pasientene bør få informasjon om risiko for utvikling av bisfosfonatindusert kjeveosteonekrose og måtene man kan forebygge utviklingen på. Pasientene skal læres opp til å utføre bra tannstell hjemme og informeres om at det er viktig for dem å oppsøke tannlegen jevnlig for å minimere risikoen. Før hvilken som helst invasiv prosedyre i munnhulen bør pasienten informeres om konsekvenser av bruk av orale bisfosfonater og risiko for utvikling av osteonekrose, men

samtidig bli beroliget med at risiko er veldig liten. Hovedmålet i forebyggingen av nekrosen er å unngå store omfattende behandlinger. Det kan være gunstig å prøve ut behandlingen på enkelte tenner og vente og se på resultatet i 2 – 3 måneder før man setter i gang en mer oppfattende behandling. Periapikale lesjoner, avansert periodontitt, benlommer og absesser skal behandles med en gang siden benet er allerede involvert i disse patologiske prosessene. Tannlegen må være nøye med å beskrive flere behandlingsalternativer, fylle ut journal og få pasientenes underskrift på at pasienten har blitt informert om behandlingen og har gitt sitt samtykke (46).

ADA gir følgende anbefalinger for behandling av pasienter som bruker orale bisfosfonater (46):

#### **Behandling av periodontale sykdommer.**

Disse pasientene bør få konservativ periodontal behandling først og fremst (med hygiene kontroll og depurasjoner). Hvis man ikke klarer å unngå periodontal kirurgi skal den begrenses til gingivektomi og lappoperasjon (ingen degenerativ kirurgi).

#### **Implantat innsetting.**

Det finnes liten data om implantatbehandlingen hos pasienter som går på orale bisfosfonater. Siden implantatinnsetningen innebærer involvering av ben må tannlegen og pasienten diskutere alle mulige alternative behandlinger og bli enige om et alternativ. Alternative behandlinger som rotfylling av gjenstående røtter, broer og partielle proteser bør tilbys i stedet for implantater. Pasienten skal gi skriftlig samtykke før implantatinnsetting. Videre er det viktig å forebygge peri-implantitt.

#### **Oral og maksillo-fasial kirurgi.**

Hvis det ikke finnes en annen utvei enn kirurgi bør pasienten få full informasjon om konsekvenser og muligheten for å utvikle kjeveosteonekrose. Hvis ekstraksjon eller kirurgi er nødvendig bør det hvis mulig oppnås fullstendig dekke av ben med overliggende mukosa. Pasienten skal skylle munnen med klorheksidin før og etter inngrepet (i to måneder 2 ganger daglig etter inngrepet). Det kan også utskrives antibiotika profylaktisk i noen tilfeller (hos eldre pasienter som har brukt orale bisfosfonater i mange år, eller pasienter som bruker glukokortikoider ved siden av bisfosfonater).

#### **Endodontisk behandling.**

Skal foretrekkes fremfor tannekstraksjon. Vanlige rutiner skal opprettholdes. Man bør helst unngå å overdimensjonere rotfyllingslengde.

#### **Protetiske erstatninger.**

Kan gjøres på disse pasientene (48).

## 2.10. Informasjon til pasienter

Som det er allerede påpekt ovenfor er det utrolig viktig å informere pasienter om faren for kjeveosteonekrose, men informasjonen må ikke være unødige skremmende. Det bør presiseres at risiko er ganske lav, spesielt for dem som bruker orale bisfosfonater (3).

Alle pasienter som går på orale bisfosfonater skal informeres om at (48):

- De har en veldig liten risiko for utvikling av kjeveosteonekrose. Forekomsten er estimert fra 0 til 1 av 2260 pasienter som bruker orale bisfosfonater.
- Ved forholdsregler kan risiko minimiseres men ikke elimineres.
- Det beste man kan gjøre for å minke risikoen er å være flink i egen daglig munnhygiene og gå jevnlig til tannlege.
- Det finnes per i dag ingen midler for å finne ut om pasienten har økt risiko for utvikling av osteonekrosen.
- Seponering av bisfosfonater eliminerer nødvendigvis ikke risiko for utvikling av kjeveosteonekrose. All seponering må skje i samsvar med behandlende legen. Osteonekrosen kan oppstå spontant pga en dental sykdom eller sekundært etter dental terapi. Det er viktig at pasienten oppsøker tannlegen når han/hun oppdager noe uvanlig i munnhulen (48).

### **3. Osteonekrose versus osteoradionekrose**

#### 1.1. Definisjon av osteoradionekrose.

Osteoradionekrose defineres som ischemisk bennekrose som oppstår pga stråleterapi mot hode/hals hos pasienter med hode-/halskreft. Som følge av anticancer terapi kan det oppstå irreversible skader i benceller og i vaskulæreringsmekanismer av ben. Osteoradionekrose kan oppstå spontant eller etter et traume, for eksempel en tannekstraksjon (49). Denne typen nekrose synes å være en infeksjonsprosess som utvikles og spres fort gjennom benet. Benet er ikke i stand til å motstå utviklingen av infeksjonen fordi det har problemer med vaskulæriseringen og minimal regenerativ evne (50).

Prevalensen av osteoradionekrose varierer mellom 2,6 % og 44 %, avhengig av stråledose, type behandling og pasientsелеksjon (51).

Utviklingen av osteoradionekrose skjer, ifølge Marx (52), i flere steg:

1. Strålingen mot kjevepartiene er en forutsetning for at osteoradionekrose oppstår.
2. Benet mister evnen til å danne nye celler og nytt kollagen og blir hypoksisk, hypovaskulærisert og hypocellulær.
3. Nedbrytning av benvevet som følge av stråleskaden og den normale celledøden.
4. Kroniske sår som ikke gror igjen.

Osteoradionekrosen kan oppstå spontant eller etter en skade (for eksempel tannekstraksjon). Den spontane osteoradionekrose oppstår oftere hos eldre mennesker eller forbindes med høyere stråledose (over 65 Gy) (53).

Traumeindusert osteoradionekrose er en blanding av celledød og celleskade. Etter strålingen blir benet mer fibrotisk og hypovaskulært med årene. Hvis vevet blir i tillegg traumatisert med kirurgiske inngrep og det oppstår høyere krav for benfornyelse og remodellering, kan den reduserte tilhelingsevnen resultere i osteoradionekrose (52).

Faktorer som øker risiko for utvikling av osteoradionekrose er:

1. Tannekstraksjon med for kort tilhelingstid før stråleterapi.
2. Kirurgiske inngrep (tannekstraksjon, periodontal kirurgi, biopsier) i det bestrålte området.

3. Dårlig munnhygiene, periodontale og apikale infeksjoner.
4. Hos tannløse pasienter kan dårlig tilpasset protese være den utløsende faktoren (54).

### 3.2. Det kliniske og histologiske bildet av osteoradionekrose i hovedtrekk

Osteoradionekrose er en uheldig komplikasjon etter stråling mot hode-/halsområdet. Den kan føre til tap av store deler av kjevebenet. Mandibelen er spesielt utsatt.

G. Støre (54) deler det kliniske bildet av osteoradionekrose i fire grader:

Grad 0:

Kun defekter i mukosa.

Grad I:

Tilstedeværelse av et nekrotisk ben på røntgenbilder, men mukosa er intakt.

Grad II:

Radiografiske tegn på osteoradionekrose og eksponert ben klinisk.

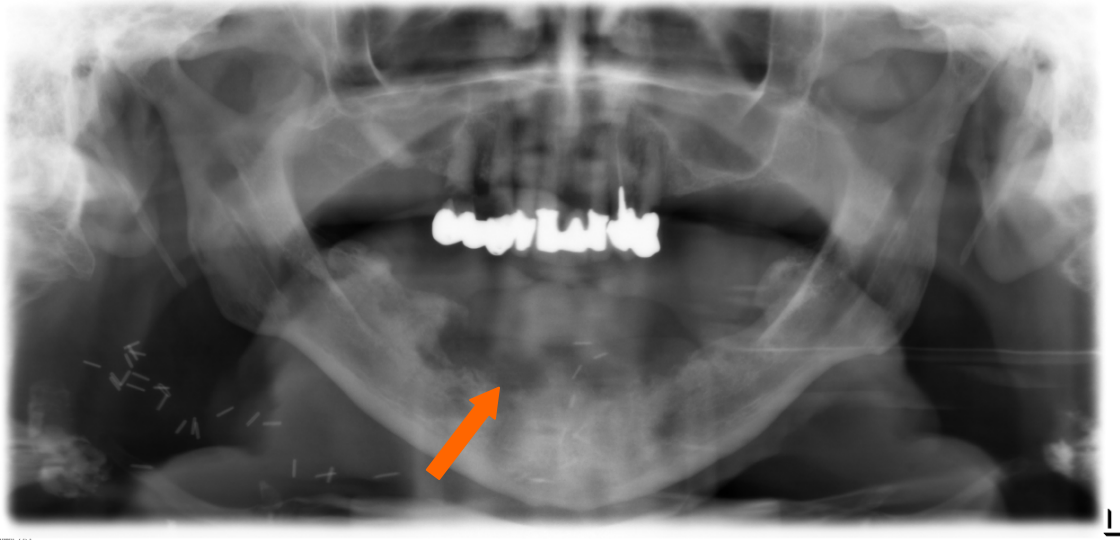
Grad III:

Nekrotisk ben både klinisk og radiografisk med tilstedeværelse av fistula og infeksjon. Ved denne tilstanden har pasienten ofte smerter, patologisk benfraktur kan være til stedet, malokklusjon og trismus.

Osteoradionekrose kan se forskjellig ut radiografisk (55). Lokal osteolyse kan avgrensnes av et helt normalt ben. Osteolyse kan være enkel, stor eller omfattende, inkludert patologisk fraktur. Det finnes liten sammenheng mellom radiografisk bilde og klinisk presentasjon: store områder av ben som ser normalt ut radiografisk kan være avitale og eksponerte (55).

Hvis man ser osteoradionekrose radiografisk (se fig. 11) ser den ofte ut som kronisk osteomyelitt (radiolusente områder med tap av trabekulas skarphet – rød pil (56).

Figur 11. OPG som viser osteoradionekrose, hentet med tillatelse fra Kjevekirurgisk poliklinikk, Haukeland universitetssykehus.



Det histologiske bildet av benet blir også forandret ved osteoradionekrose.

Strålingen påvirker først og fremst benets celler som er ansvarlige for remodelleringsprosessen, det vil si osteocytter, osteoblaster og osteoklaster. Osteoblastene er mer sensitive for strålepåvirkningen enn osteoklaster. Som følge av dette kan det oppstå økt lytisk aktivitet i benet. Videre påvirker strålingen små blodkar i benet. Disse blir okkludert og obliturert. Som resultat av dette skjer det ytterligere reduksjon i benceller og progressiv fibrose i benet. Etter hvert blir benmarg acellulær, hypovaskulærisert, det oppstår fibrose og fettdegenerasjon. Noen benlakunaer blir tomme, endosteum mister mange av osteoblastene og osteoklastene og blir atrofisk. Periosteum viser også tegn til fibrose med tap av remodellerende celler (52).

### 3.3. Behandling av osteoradionekrose i hovedtrekk.

Som nevnt ovenfor er hovedtrekk ved osteoradionekrose et hypovaskulærisert vev som kan føre til kroniske sår som ikke tilheles over tid. Sårtilhelingen er en prosess som krever mye oksygen. Derfor har behandlingen av osteoradionekrosen blitt fokusert på revaskulæriseringen av det bestrålte vevet ved hjelp av hyperbar oksygenterapi (daglig inhalasjon av oksygen). Slik terapi øker angiogenese, kollagendannelse og fibroblastvekst i det bestrålte vevet. (54).

Pasienter med osteoradionekrose får også profylaktisk antibiotika behandling (tetracyclin) for å

unngå superinfeksjon.

En segmentær reseksjon av det nekrotiske benet med videre benrekonstruksjon er ofte nødvendig ved osteoradionekrose, men dette er en vanskelig prosedyre og man vurderer nøye nødvendigheten for utførelse. Faren ved slik rekonstruksjon er videre utvikling av osteoradionekrose.

Det har blitt utarbeidet behandlingsprosedyrer ved osteoradionekrose for pasienter med ulike grader av sykdommen (55).

Grad I pasienter får 30 eller 40 hyperbaroksygen behandlinger. Sårene vaskes med saltvannopløsning. Med dette skal det oppnås tilheling og full dekning av benet med mukosa. Hvis tilheling ikke skjer blir pasienten overført til grad II pasientgruppe.

Grad II pasienter får lokal bendebridring for å finne ut om det kortikale benet er involvert. Under prosedyren lappes det blødende benet over med mukoperiostale lapper. Ved tilheling uten komplikasjonen får pasienten ytterligere 10 behandlinger med hyperbar oksygen. Ved manglende tilheling overføres pasienten til grad III pasientgruppe.

Grad III pasienter har fistula, radiografisk osteolyse eller patologisk benfraktur. Disse får først 30 hyperbaroksygen behandlinger med påfølgende benreseksjon. Grensene for benreseksjonen bestemmes av blødende benkanter. Mandibulasegementer stabiliseres ved hjelp av fiksering. Ved fistula eller primært bløtvevstap gjør man rekonstruksjon av bløtvev. Pasienten får 10 hyperbaroksygen behandlinger i etterkant av kirurgien og overføres til neste pasientgruppe – grad III-R.

Grad III-R pasienter har omfattende osteoradionekrose som er vanskelig å behandle. Tidlig rekonstruksjon og rehabilitering gir best resultat. Pasienten får 10 hyperbaroksygen behandlinger etter kirurgien. Kjevefikseringen brukes i minst åtte uker. En måned etter fikseringsfjerning kan man starte opp protetisk rehabilitering.

Denne beskrevne behandlingsprotokolen er vanlig for behandlingen av pasienter med osteoradionekrosen. Det oppnås likevel svært varierende resultater (55).

### 3.4. Forskjell mellom osteonekrose og osteoradionekrose (oversiktstabell).

Tabell 3.

	OSTEORADIONEKROSE	BISFOSFONATINDUSERT OSTEONEKROSE
Definisjon	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eksponering av alveolært ben</li> <li>- Etter stråling mot kjevene</li> <li>- Nekrose som resultat av ischemi i benet</li> <li>- Infeksjonsprosess, spres fort gjennom benet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eksponering av alveolært ben</li> <li>- Etter behandling med bisfosfonater</li> <li>- Nekrose som resultat av osteopetrose</li> <li>- Ingen stråling eller malignitet i området</li> <li>- Varer over 8 uker</li> </ul>
Klinisk bilde	Nekrotisk ben dekket med mukosa eller blottlagt nekrotisk ben, smertefullt, infeksjon med eller uten fistula, patologisk fraktur	Blottlagt ben, med eller uten symptomer, med eller uten sekundær infeksjon, fistula, patologisk fraktur
Røntgenologisk bilde	Osteolyse, kronisk osteomyelitt	Sklerotisk lamina dura, utvidet periodontal spalte, diffus radiolusent område
Histologisk bilde	Nekrotisk ben, acellulært, hypovaskulærisert, fibrose	Nekrotisk ben, acellulært, med eller uten bakterieinfiltrat under
Utløsende faktorer	Kirurgiske inngrep, protesegnag, periodontal sykdom og dårlig munnhygiene, spontant (hos eldre og etter store stråledoser)	Kirurgiske inngrep, protesegnag, periodontal sykdom, spontant
Behandling og resultat	Hyperbar oksygen, kirurgisk fjerning av involverte ben, full tilheling oppnås som oftest	Antibiotikaterapi og munnskylling med klorheksidin, uten kirurgiske inngrep, ingen tilheling, kronisk eksponert nekrotisk ben

Det kliniske bildet av bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene ligner mye på osteoradionekrose. Det viktigste momentet her er anamnese: Pasienter med bisfosfonatindusert



osteonekrose i kjevene har aldri hatt noe stråling mot hode-/halsområdet. Det har blitt foreslått at grunnen til at bisfosfonatindusert osteonekrose er så lik osteoradionekrose er at bisfosfonater har også angiogenetiske egenskaper i tillegg til at de påvirker benets metabolisme (18).

Benskade som oppstår etter stråleterapi karakteriseres av hypoksi, hypocellulæritet og hypovaskulæritet som er reversibel og kan til en viss grad forebygges ved hjelp av hyperbar oksygen. Bisfosfonatindusert osteonekrose er et resultat av forandringer i benets metabolisme, og revaskulæriseringen av benet alene er ikke tilstrekkelig for å kunne forebygge nekrosen, derfor er effekten av hyperbaroksygen behandling tvilsom (32). Bisfosfonatindusert osteonekrose er mer systemisk enn osteoradionekrose som er lokal (31).

## DEL 2: Den praktiske delen (kasusstudie)

### 1. *Kasusbeskrivelsen.*

#### 1.1. Disposisjon for kasus beskrivelsen

##### 1. Generell anamnese:

- a. Pasientens alder
- b. Pasientens medisinske historie (tidligere/nåværende sykdom (kort utviklingen))
- c. Medikamenter som ble brukt før og som brukes nå, spesielt om bisfosfonater: form, dosering, hvor lenge.

##### 2. Status presens:

- a. Lokal sykdom: historie (når startet, hvordan (noe som utløste tilstanden))
- b. Beskrivelse av OPG og situasjonen i munnhulen (generelt og spesielt seter med nekrose). Kliniske bilder.
- c. Behandlingen pasienten får og har fått mot bisfosfonatindusert osteonekrose og resultat av behandlingen.

##### 3. Å leve med osteonekrosen. Pasientenes følelser og tanker rundt tilstanden. Plager, ubehag.

#### 1.2. Kasus 1

##### 1. Generell anamnese:

- a. Pasientens alder

En 73 år gammel mann, gift, pensjonist.

- b. Pasientens medisinske historie (tidligere/nåværende sykdom (kort utviklingen))

Pasienten har hatt kjent hypertensjon og hadde et hjerteinfarkt for flere år siden, uten å ha blitt hospitalisert den gang. Pasienten har hatt Diabetes mellitus, type 2, tablettbehandlet i over 15 år, de senere årene behandlet med insulin injeksjoner. Ble påvist lett-kjedet type lambda myelomatose i desember 2002. Han fikk da tilbudt om strålebehandling mot ryggraden (30 Gy) og deltakelse i Bisfosfonatstudiet – ”Aredia”. I januar 2004 ble pasienten utredet for forandringer i høyre side i

underkjeve, som viste seg å være et blottlagt nekrotisk ben. Senere har pasienten også fått nyresvikt.

- c. Medikamenter som ble brukt før og som brukes nå, spesielt om bisfosfonater: form, dosering, hvor lenge.

Via prosjektet fikk mannen 2 timers intravenøse infusjoner med bisfosfonat Aredia (pamidronsyre) hver 28 dag, 42 behandlinger til sammen. Alkeran tabletter og Prednisolon tabletter (cytostatika og hormon behandling) i 2004. Thalidomid og Deksametason (glukokortikoid) behandling. Insulin behandling fra august 2005 pga nyresvikt.

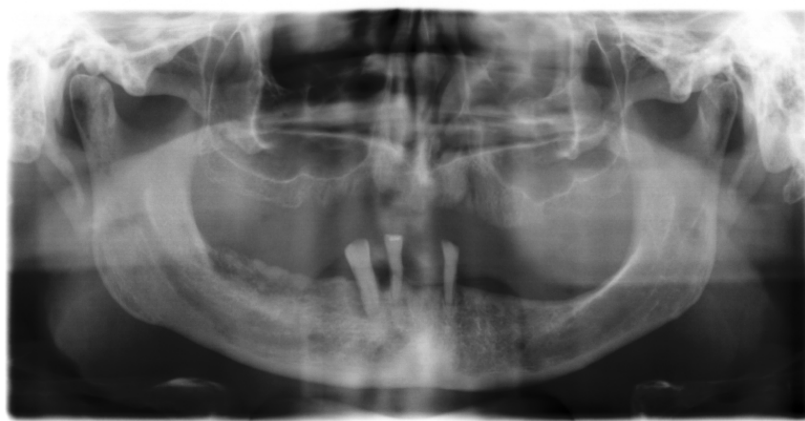
## 2. Status presens:

- a. Lokal sykdom: historie (når startet, hvordan (noe som utløste tilstanden))

Blottlagt nekrotisk ben i høyre underkjeve. Oppstod først i januar 2004. Det startet med at to av fortenner løsnet og pasienten tok dem ut selv. Han fikk vondt i underkjeven etter at tennene løsnet og gikk til sin tannlege som henviste han til kjevekirurgisk avdeling ved Haukeland, der diagnosen ble stilt.

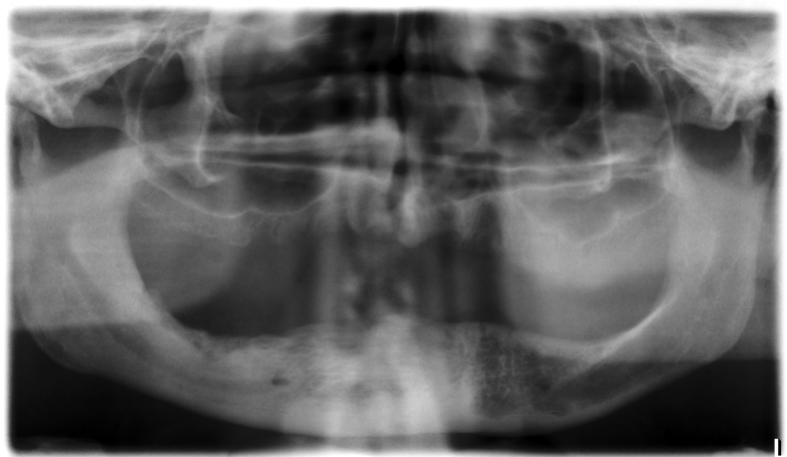
- b. Beskrivelse av OPG og situasjonen i munnhulen (generelt og spesielt seter med nekrose). Kliniske bilder.

*Figur 12.* OPG, januar 2004:



Tannløs overkjeve.  
Underkjeve med gjenstående 32, 42 og 43 som har avansert periodontitt og dårlig prognose. 43 – lomme distalt til apeks.  
Distalt for 43 – lytiske diffuse forandringer i det kortikale benet.

Figur 13. OPG, september 2005



Tannløse kjever.  
Lytiske diffuse forandringer i mandibelen, høyre side og i front, manglende bentilheling etter tanntap, spesielt 43.

Figur 14. OPG, april 2006



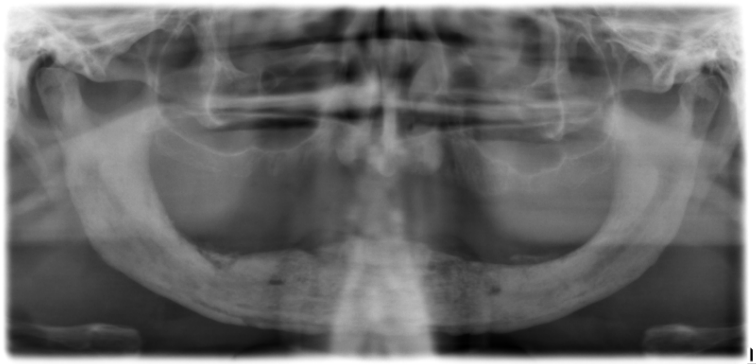
Tannløse kjever.  
Mindre lytiske diffuse forandringer i høyre mandibelen, ben sekvestrum i området 46.

Figur 15. OPG, november 2006



Tannløse kjever.  
Fremdeles lytiske diffuse forandringer i mandibelen i området mellom mentalis foramina.  
Bensekvestrum i området 46.

Figur 16. OPG, januar 2008



Små forandringer siden 2006, benet ser litt mer radiopakk ut. Fremdeles bensekvestrum i området 46.

Figur 17. Klinisk bilde av osteonekrosen i mandibelen, oktober 2008.



Eksponert ben, i underkjevens front. Størrelsen på lesjonene (2 stikker) er ca 5 mm i diameter på den ene og 5 cm x 0,5 (bredden) på den andre som ligger lingvalt i høyre mandibula. Fin gingiva rundt (ingen inflammasjon). Tilstanden er under kontroll.

- c. Behandlingen pasienten får og har fått mot bisfosfonatindusert osteonekrose og resultat av behandlingen.

Da tilstanden først ble oppdaget i januar 2004, ble det stilt diagnosen osteomyelitt i mandibelen med påfølgende antibiotika behandling (Apoicillin) og reseksjonsinngrep (mars 2004), der alveolærprosessen ble redusert og benet lappet over med gingiva. Fin tilheling i etterkant. Man mente da at man fikk kontrollen over osteomyelitten.

Tilbakefall av tilstanden i september 2005: ved klinisk undersøkelse ser man blottlagt kjeveben, corpus mandibulae/prosessus alveolaris, størrelse 2,5 x 0,5 cm, og et mindre område retromolært – ca 1 x 0,5 cm.

Oktober 2005: Fjerning av sekvester regio 44 – 48. Toppen av kjevekammen til man ser et lett blødende ben fjernes. Benet dekkes med mucoperiostale lapper. Postoperativ antibiotikakur (Apocillin, 660 mg, 1 + 1 + 2 i 7 dager). Ingen tilheling etter inngrepet, benet blottlegges på nytt, men ingen smerter.

Desember 2006: Videre utvikling av tilstanden med to ekstraorale fistler på haken. Intraoralt ses det et større område med blottlagt nekrotisk ben i 4. kvadrant lingualt, størrelsen ca 5 - 6 cm i lengde og 2 -3 cm i høyde. Infeksjon og hevelse i området smerter ved palpering. Pasienten informeres om at dette er medikamentelt utløst tilstand som ikke kan behandles, og om at det er viktig med god oral hygiene og tidlig igangsetting av antibiotikabehandling ved tegn på infeksjon, smerter i området. Det settes i gang intravenøs antibiotika behandling i 4 uker (Penicillin, Ekvacillin og Flagyl). Påfølgende peroral behandling i form av Apocillin 1g x 4 og Dalacin 300 mg x 4 i 2 – 3 måneder.

Februar 2008: Hevelse og rubor i høyre kinn, fistula. Behandles med Apocillin og Dalacin. Fine forhold etter noen uker, Dalacin seponeres.

Mai 2008: Ingen plager, fortsatt et stort område blottlagt ben lingualt. Noen skarpe nekrotiske benrester stikker ut. Liten perforasjon noe anterior i mandibula. Pasienten står fast på Apocillin. Det klippes bort noe av det nekrotiske benet lingualt for å få finere kanter mot tungen.

Juni 2008: Ny oppblussing av infeksjon i kjeven som kureres med kombinasjon av Apocillin og Dalacin. Pasienten står fast på disse to antibiotika fra nå av.

Oktober 2008: Rolige forhold. Benet er blottlagt men ingen tegn til infeksjon.

### 3. Å leve med osteonekrosen. Pasientenes følelser og tanker rundt tilstanden. Plager, ubehag.

Pasienten har i grunn ikke ubehag med tilstanden, bortsett fra perioder da han får betennelse i området. Da får han hevelser og smerter, men ellers ingen spesiell ubehag i de rolige periodene. Det som kan være litt ubehagelig er taggete ben mot tungen, men ifølge pasienten går det helt greit å leve med dette. Pasienten ser ut til å akseptere tilstanden bra, han har forståelse for at dette egentlig er en følge av at han fortsatt lever til tross for sin sykdom (myelomatose).

## 1.2. Kasus 2

### 1. Generell anamnese:

#### a. Pasientens alder

En 62 år gammel kvinne, skilt.

#### b. Pasientens medisinske historie (tidligere/nåværende sykdom (kort utviklingen))

I november 2001 fikk diagnose metastaserende brystkreft med spredning til lokale lymfeknuter og leveren. Senere ble det også påvist lungemetastaser. Pasienten ble behandlet med kirurgi, samtidig flere kurer med ulike cytostatika. Ingen påviste benmetastaser, men forhøyet kalsiumnivå i serum som er vurdert som neoplastisk fenomen.

#### c. Medikamenter som ble brukt før og som brukes nå, spesielt om bisfosfonater: form, dosering, hvor lenge.

Pasienten har fått gjentatte Zometabehandlinger intravenøs hver 3. uke i 2 – 3 år pga hyperkalsemi. Hun har gått på Aromasin (aromatasehemmer) og Faslodex (antiøstrogen) i noen år i tillegg til ulike cytostatika kurer.

### 2. Status presens:

#### a. Lokal sykdom: historie (når startet, hvordan (noe som utløste tilstanden))

Høsten 2007 ekstraherte den behandlende tannlegen tann 47. Tannen var frakturert og hadde dårlig prognose. Pasienten fikk profylaktisk antibiotikakur etter ekstraksjonen. Pasienten selv visste ingenting om bisfosfonatenes bivirkninger og opplyste derfor ikke tannlegen om bruk av Zometa. Det ble ingen tilheling i ekstraksjonsalveolen, og beninnvekst i området manglet. Pasienten hadde moderate symptomer fra området i etterkant og pussutsondring av og til, ble henvist for utredning av tilstanden til kjevekirurgisk avdeling. I januar 2008 ble det konstatert at pasienten hadde bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene.

- b. Beskrivelse av OPG og situasjonen i munnhulen (generelt og spesielt seter med nekrose). Kliniske bilder.

*Figur 18.* Januar 2008



Velsanert tannsett.

Man ser sklerotisk lamina dura rundt samtlige tenner i overkjeven og 42 – 37 i underkjeven, som anses som et tidlig tegn på osteopetrose av kjevene. I 4. kvadrant ser man utvidet lamina dura rundt tenner 43 – 46 (senere tegn på bisfosfonatindusert osteonekrose (14)). Manglende tilheling av ben i ekstraksjonsalveolen 47.

*Figur 19.* Mai 2008



Samme beskrivelse som for januar 2008, pluss følgende forandringer: i området 47 – økende osteolytiske forandringer med noen små bensekvester. Forandringene ser ut til å affisere mandibularkanal og nervus alveolaris inferior. Sklerotiserende forandringer rundt tannrøtter på 46 og 45.



Figur 20. Klinisk bilde oktober 2008.



Blottlagt nekrotisk ben i ekstraksjonsalveolen etter 47. Benet er taggete med små bensekvester. Fin gingiva rundt. Ingen tegn til inflammasjon på nåværende tidspunkt.

- c. Behandlingen pasienten får og har fått mot bisfosfonatindusert osteonekrose og resultat av behandlingen.

Pasienten hadde moderate symptomer etter ekstraksjonen og pussutsondring av og til. Dette ble behandlet med antibiotika.

Januar 2008: Diagnosen stilles: K.10.2. Bisfosfonatindusert osteonekrose, tann 47. Pasienten har ingen inflammasjon i området. Alveolen irrigeres og en del debris fjernes. Pasienten settes til jevnlig kontroll av tilstanden. Ingen radikal terapi.

Februar 2008: Ingen synlige forandringer av tilstanden. Noen løse bensekvester fjernes og området vaskes med hydrogenperoksid og saltvann.

Mai 2008: På OPG ser man økende osteolyse i mandibula og klinisk - relativt stor defekt på lingualsiden i området av 47. Antibiotika behandling med Flagyl 400 mg x 3.

Juni 2008: Pasienten har økende smerter i underkjeven og nedsatt sensibilitet svarende til høyre nervus mentalis. Antibiotikakur med Apocillin 1g x 3 samtidig Flagyl 400 mg x 3.

August 2008: Nedsatt sensibilitet i leppen, ingen hevelser eller smerter. Klinisk undersøkelse viser 3 x 1 cm stor området med nekrotisk ben på den linguale siden av høyre mandibelen og også 2 mindre blottleggelser på øvre kant av alveolarprosessen. Området vaskes med saltvann.

3. Å leve med osteonekrosen. Pasientenes følelser og tanker rundt tilstanden. Plager, ubehag.

Pasienten synes det går greit å leve med tilstanden så lenge hun ikke har noe infeksjon og smerter i området. Hun er nummen i hakken og leppen, men dette har hun vennet seg til etter hvert. Noen ganger er benet taggete og er plagsom for tungen.

### 1.3.Oversiktstabell over kasuser

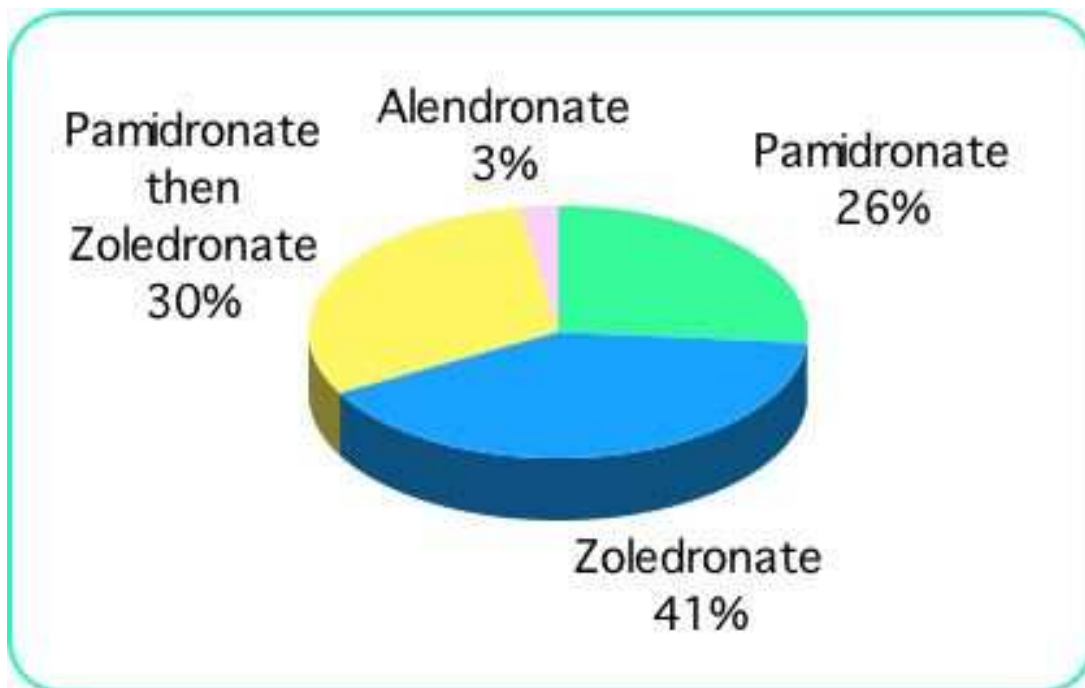
Tabell 4.

	Pasient 1	Pasient 2
<b>Fødselsår</b>	1935	1945
<b>Type kreft</b>	multippel myelom	brystkreft
<b>Kjønn</b>	mann	kvinne
<b>Metastaser</b>	i ryggraden	lever og pleura
<b>Diagnose tidspunkt</b>	desember 2002	oktober 2001
<b>Terapi</b>	stråling mot ryggraden, cytostatika og kortikosteroider	kirurgi, cytostatika
<b>Bisfosfonat</b>	Aredia (pamidronsyre)	gjentatte Zometa (zolendronsyre)
<b>Lengde av bruk av bisfosfonaten</b>	42 behandlinger hver 28 dag	behandlinger hver 3.uke i 2 -3 år
<b>Tidspunkt for oppstått osteonekrose</b>	januar 2004	januar 2008
<b>Seter av osteonekrose</b>	høyre mandibelen	høyre mandibelen (i området 47)
<b>Tilstanden utløst av</b>	spontan	etter ex av 47
<b>Behandling</b>	i begynnelsen gjentatte kirurgiske inngrep uten forbedring, fjerning av bensekvester, antibiotika behandling	antibiotika behandling i perioder med inflammasjon i området, fjerning av bensekvester

## Konklusjon

Kjeveosteonekrose er en sjelden komplikasjon som kan være forårsaket av bisfosfonater. Det har i senere tid blitt beskrevet en rekke kasus verden rundt. De fleste beskrevne kasus gjelder kreftpasienter med avansert metastaserende sykdom som har fått høypotente nitrogeninnholdende bisfosfonater intravenøst. Zoledronsyre og pamidronsyre omtales oftest. Men det finnes også kasus som omhandler pasienter som har brukt orale bisfosfonater som alendronat i mange år. Marx (41) i sin studie av 119 pasienter med kjeveosteonekrose har fått følgende fordeling av bisfosfonatbruk (se fig. 21):

Figur.21

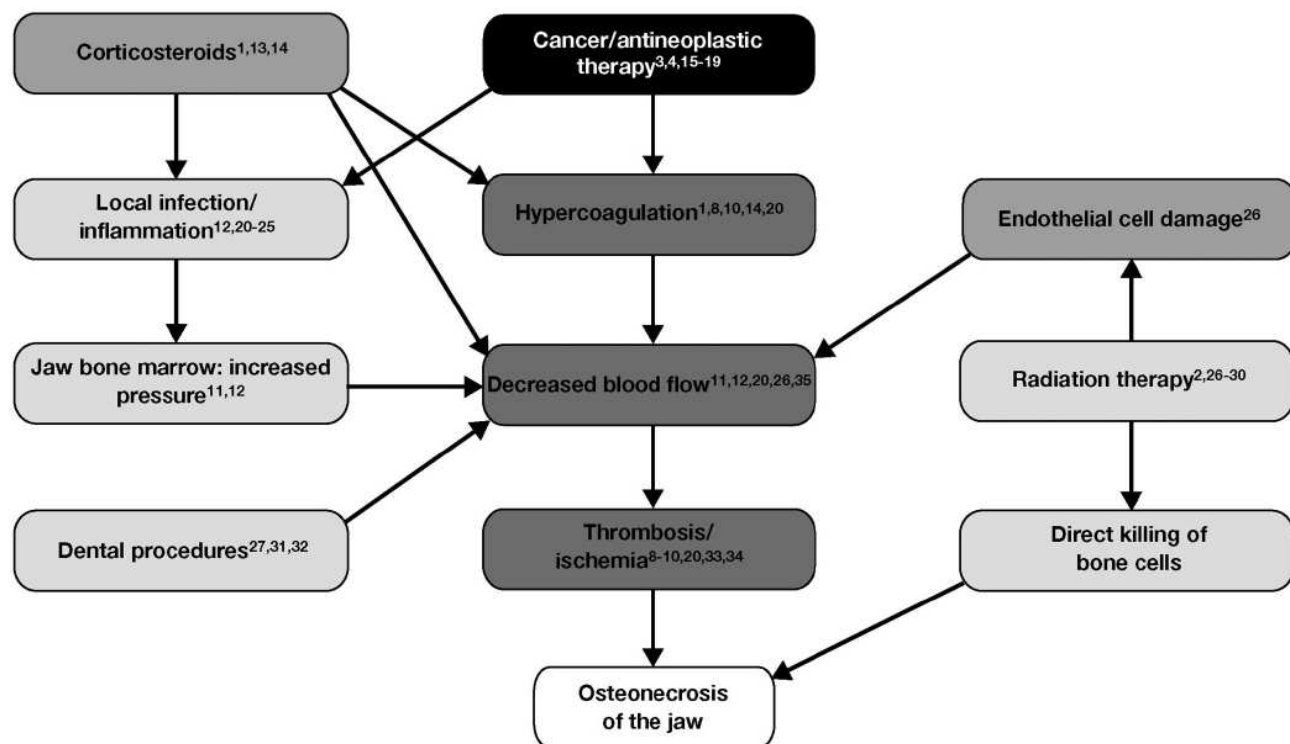


Tallene som er vist i diagrammet samsvarer godt med den generelle tendensen: de fleste pasienter med kjeveosteonekrose har brukt de intravenøse bisfosfonatene zoledronat og pamidronat, og bare en liten del av pasienter har brukt det orale preparatet – alendronat.

Bisfosfonatindusert osteonekrose oppstår oftere i mandibelen og det vanligste stedet for nekrosen er i premolar og molar området. Kirurgiske inngrep i munnhulen, for eksempel tannekstraksjon, er ofte den faktor som utløser nekrosen. Hvordan bisfosfonatindusert osteonekrose oppstår er det ikke kjent enda. Det har blitt foreslått potensielle mekanismer for utviklingen av tilstanden (se

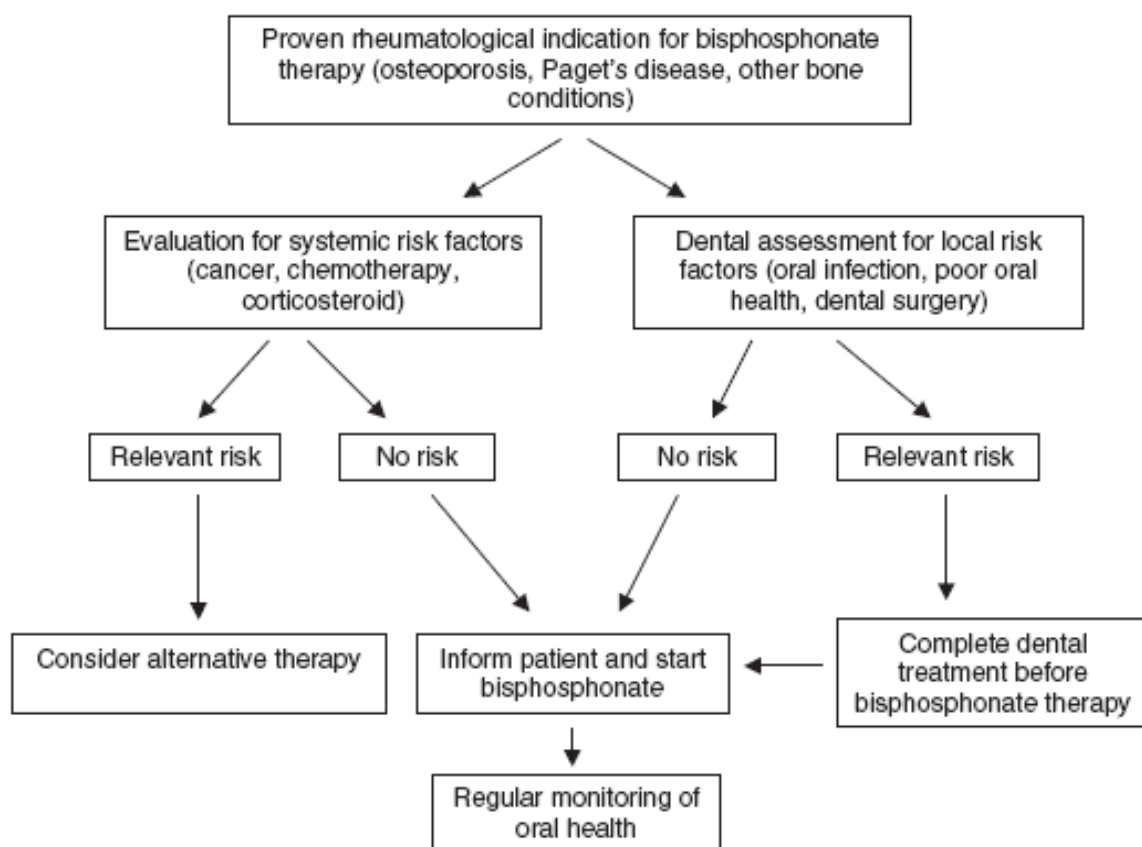
fig. 22).

Figur 22. Potensielle mekanismer for utvikling av kjeveosteonekrose (47).



Behandlingen av denne typen osteonekrose er vanskelig, siden den er svært terapiresistent, og infeksjonskontroll ved hjelp av antibiotika er hovedbehandlingen. Hyperbar oksygen gir ikke forbedringer av tilstanden. Pasienten må som oftest venne seg til å leve med eksponert ben. Bisfosfonater er preparater som blir etter hvert mer og mer brukt på grunn av deres terapeutiske egenskaper. De forbedrer livskvaliteten til mange pasienter med kreft. Bisfosfonater er også første valg ved behandling av osteoporose (3). Hos pasienter med osteoporose kan de blant annet forebygge ryggvirvelfrakturer og hoftebrudd som medfører alvorlige komplikasjoner. På denne måten kan de spare mange mennesker for alvorlige lidelser og helsevesenet for store utgifter (3). Verken de nøyaktige mekanismene for hvordan bisfosfonater virker eller patogenesen av utviklingen av kjeveosteonekrose er godt forstått. Det er nødvendig med videre forskning innenfor disse områdene. Det er også viktig å føre register over pasienter med kjeveosteonekrose og studere disse pasientene nøye for å forstå risikofaktorer for utvikling av tilstanden. Det har blitt foreslått en strategi (se fig.23) for å identifisere pasienter med høy risiko for utvikling av kjeveosteonekrose (7).

Figur 23.



Preventive strategy to identify patients at risk of developing bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw.

Så lenge bisfosfonater forbli de eneste preparater i behandlingen av visse sykdommer, og fordeler ved deres bruk oppveier risikoen for kjeveosteonekrose er tannlegenes hovedoppgave å forebygge utviklingen av bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene. Det er viktig at tannhelsepersonell har kjennskap til problemstillingen og håndterer pasienter som bruker bisfosfonater etter utarbeidet retningslinjer. Minst like viktig er det å rapportere om oppståtte komplikasjoner til RELIS slik at nødvendig statistikken blir ført og grunnlag for videre forskning dannes.

## Sammendrag

Bisfosfonater er preparater som blir etter hvert mer og mer brukt i behandlingen av pasienter med multippel myelom, metastaserende bryst- og prostatakraft, Paget's sykdom, osteopeni og osteoporose. Det finnes ikke alternative medisiner i behandlingen av de tilstandene som bisfosfonater indikeres for.

Bisfosfonater virker inn på benresorpsjon og benfornyelse ved å påvirke osteoklaster. De har muligens også en anti-angiogenetisk virkning. De tas opp av benet og på denne måten overlever benet lengre. De nøyaktige mekanismene på hvordan bisfosfonatene virker er enda ikke kjent. I den senere tiden har det blitt beskrevet en del kasus av pasienter som har brukt bisfosfonater og har utviklet osteonekrose i kjevene. De fleste beskrevne kasus omhandler kreftpasienter som har brukt høypotente intravenøse bisfosfonater, men noen kasus er om pasienter med osteoporose som har gått på orale bisfosfonater i mange år. Det foreligger såpass mye dokumentasjon at man antar at det finnes sammenheng mellom bruk av bisfosfonater og osteonekrose i kjevene, og prevalensen sies å være 6 – 10 % av alle pasienter som går på intravenøse bisfosfonater, mens den er ukjent for pasienter som står på orale bisfosfonater, men antas å være mye lavere. Man vet ikke i detaljer hvordan osteonekrosen oppstår, men det antas at det finnes flere risikofaktorer som kan øke sannsynligheten for utviklingen av bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene.

Mange pasienter utvikler nekrosen etter kirurgiske inngrep i munnhulen (tannekstraksjonen nevnes oftest).

Det er vanskelig å behandle osteonekrosen, og de fleste pasienter må venne seg til å leve med tilstanden. Infeksjonskontroll er hovedbehandlingen som tilbys i dag.

Det er utarbeidet retningslinjer for tannleger på hvordan man skal behandle pasienter som går på bisfosfonater. Hovedprinsipp er forebygging. Man skal derfor unngå invasive inngrep i munnhulen og drive mest mulig konserverende behandling. Det er viktig å informere pasienter om risiko for utvikling av osteonekrose på en saklig måte slik at de ikke blir engstelige.

## **Abstracts**

Bisphosphonates are drugs which are used in treating of such diseases as multiple myeloma, malignant bone metastases from cancer in breast and prostata, Paget's disease, osteopeni and osteoporosis (disorders associated with increased bone turnover).

Bisphosphonates inhibit bone resorption and bone turnover by causing osteoclast apoptosis. They have probably also an anti-angiogenic action. They accumulate in bones. The exact mechanisms of bisphosphonates action are still not known.

In the last years it has been reported numerous cases about patients who had been receiving bisphosphonates and got osteonecrosis in the jaws. Most of the cases are about cancer patients who got intravenous highly potent bisphosphonates, but some cases are about patients with osteoporosis who has been taking oral bisphosphonates during many years. Prevalence for the bisphosphonate-associated osteonecrosis in the jaws is 6 – 10 % for patients who take intravenous bisphosphonates and for those who take oral bisphosphonates the prevalence is not known, but supposed to be much lower.

One does not know the details about how the osteonecrosis appears, but it supposed that there are some risk factors which increase the possibility for osteonecrosis development.

Many patients start to develop the condition after invasive surgery in the oral cavity (tooth extraction is often mentioned).

It is difficult to treat this disorder, and many patients have to live with the osteonecrosis. When symptoms arise the cause is infection and antibiotics are the choice of therapy.

It is made recommendations for how dentists should treat the patients who take bisphosphonates. Prophylaxis is very important. They should avoid any invasive procedures in the oral cavity. It is important to inform the patients about the risk of development of the disorder.

## Referanser

1. Gridelli C., *The Use of Bisphosphonates in Elderly Cancer Patients*. *The Oncologist*, 2007. **12**: p. 62 - 71.
2. [www.reseptregisteret.no](http://www.reseptregisteret.no).
3. Løkken P., et al, *Kjeveosteonekrose ved bisfosfonatbehandling*. *Tidsskrift for Den norske legeförening*, 2007. **15**: p. 1945 - 1947.
4. Woo, S.-B. and D. H. Solomon "Bisphosphonate Therapy for Cancer and Prevalence of Inflammatory Jaw Conditions." *JNCL*, 2007.**99(13)**: 986 - 987.
5. Log T., Nordmo E. et al., *Bisfosfonatassosiert osteonekrose i kjeven*. *Utposten* 2006; **35(4)**: 44-45. <http://www.relis.no/default.aspx/tabid/102/newsType/ArticleView/articleId/402>
6. Grønvold P.T. and Nordal B. A. (2007). *Bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene* Oslo, Universitet i Oslo.
7. Capsoni F., *Osteonecrosi mandibolare/mascellare da bisfosfonati in reumatologia: revisione critica della letteratura Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in rheumatology: a sistematic review*. *Reumatismo*, 2008. **60(1)**: p. 6 - 13.
8. Abdou W. M. and Shaddy A. A., *The development of bisphosphonates for therapeutic uses, and bisphosphonate structure-activity consideration*. *Arkivoc* 2009 (ix), 143 – 182.
9. Font R.G., et al, *Osteochemonecrosis of the Jaws due to Bisphosphonate Treatments. Update*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2008. **13(5)**: p. 318 - 24.
10. Fleisch H., *Development of bisphosphonates*. *Breast Cancer Res* 2002. **4**: p. 30 - 34.
11. Francis M.D. and Valent D.J. (2007). "Historical perspectives on the clinical development of bisphosphonates in the treatment of bone diseases." *Musculoskelet Neuronal Interact* **7(1)**: 2 - 8.
12. Russell R.G.G., M.J.Rogers, *Bisphosphonates: From the Laboratory to the Clinic and Back Again*. *Bone*, 1999. **25(1)**: p. 97 -107.
13. Diernæs M., Nørholt S.E., *Bisfosfonatassocieret osteonekrose: et nyt fænomen*. *Tandlægebladet*, 2006. **12**: p. 972- 977.
14. Marx R.E., ed. "Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. History, etiology, prevention and treatment". 2007, Quintessence Publishing Co.



15. Mehrotra B., Ruggiero S., *Bisphosphonate Complications Including Osteonecrosis of the Jaw*. Hematology, 2006: p. 356 - 360.
16. Cossío P.I., et al, *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal., 2008. **13(1)**: p. 52 - 55.
17. Conte P.F., Guarneri V., *Safety of Intravenous and Oral Bisphosphonates and Compliance With Dosing Regimens*. The Oncologist, 2004. **9**: p. 28 - 37.
18. Kumar S.K.S., et al, *Osteonecrosis of the Jaws Secondary to Bisphosphonate Therapy: A Case Series*. J Contemp Dent Pract, 2008. **9(1)**: p. 63 - 68.
19. *Felleskatalogen, 50.utgave*. 2008, Felleskatalogen AS: Oslo.
20. Sundeep Khosla, et al, *Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research*. Journal of Bone and Mineral Research 2007. **22**: p. 1479 - 1491.
21. Kalervo Väänänen H., et al, *The cell biology of osteoclast function*. Journal of Cell Science, 2000. **113**: p. 377 - 381.
22. Berkovitz B.K.B, et al, ed. *Oral Anatomy, Embryology and Histology*. 3. ed. 2002, Mosby.
23. McCauley L.K., Li X., *Distinguishing features of the oral cavity and its predisposition to osteonecrosis*. J Musculoskelet Neuronal Interact 2007. **7(4)**: p. 356-357.
24. Devlin H., et al, *Healing of Tooth Extraction Sockets in Experimental Diabetes Mellitus*. J Oral Maxillofac Surg, 1996. **54**: p. 1087- 1091.
25. American Dental Association Council on Scientific Affairs, *Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: Expert panel recommendations*. JADA, 2006. **137**: p. 1144 - 50.
26. Cherry L. Estilo, et al, *Osteonecrosis of the Maxilla and Mandible in Patients with Advanced Cancer Treated with Bisphosphonate Therapy*. The Oncologist, 2008. 1: p. 911 - 920.
27. Jose Angel Garcia Saenz, et al, *Osteonecrosis of the jaw as an adverse bisphosphonate event: Three cases of bone metastatic prostate cancer patients treated with zoledronic acid*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2007. **12**: p. 351 - 6.
28. *Jaw Osteonecrosis*, in *Osteoporosis and Bone Physiology*. 2006,  
<http://courses.washington.edu/bonephys/ophome.html>
29. Hallund M., Schiødt M., *Fokussanering for bisfosfonatbehandling* Tandlægebladet 2008. **112(6)**: p. 534-39.

30. Nase J.B., et al, *Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment*. JADA 2006. **137(8)**: p. 1115-9.
31. Markiewicz M.R., et al, *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws*. JADA, 2005. **136**: p. 1669 - 1673.
32. Maico M.D., Obeid G., *Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy* JADA, 2005 **136**, 1675 - 1681.
33. Reid, I.R., *Osteonecrosis of the jaw — Who gets it, and why?* Bone, 2008.  
**doi:10.1016/j.bone.2008.09.012.**
34. Ibrahim T., et al, *Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Bone Metastases Treated with Bisphosphonates: A Retrospective Study*. The Oncologist, 2008. **13**: p. 330 - 336.
35. Hoff A.O., et al, *Frequency and Risk Factors Associated With Osteonecrosis of the Jaw in Cancer Patients Treated With Intravenous Bisphosphonates*. J Bone Miner Res, 2008. **23**: p. 826- 836.
36. Froberg L., et al, *Bilateral tibiaosteonekrose sekundært til systemiske kortikosteroider*. Ugeskr læger 2007. **169/24**: p. 2338 - 39.
37. Khamaisi M., et al, *Possible Association between Diabetes and Bisphosphonate-Related Jaw Osteonecrosis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92(3)**: p. 1172-1175.
38. Stegeman C.A., *Oral Manifestations of Diabetes*. Home Healthcare Nurse, 2005. **23(4)**: p. 233 - 240.
39. Campisi G., et al, *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis*. Annals of Oncology, 2007. **18**: p. 168 - 172.
40. Bamias A., *Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors*. J Clin Oncol 2005.**23(34)**: p. 8580-7.
41. Marx R.E., *Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment*. J Oral Maxillofac Surg 2005. **63(11)**: p.1567-75.
42. Levin L., et al, *Denture-related osteonecrosis of the maxilla associated with oral bisphosphonate treatment*. J Am Dent Assoc, 2007. **138**: p. 1218 - 1220.

43. Adornato M.C., et al, *The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors*. JADA, 2007. **138**. p. 971 – 977.
44. Petrucci M.T., et al, *Role of ozone therapy in the treatment of osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients*. Haematologica, 2007. **92**: p. 1289-1290.
45. Merigo E., et al, *Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases*. Acta Biomed. 2006.**77**: p. 109-117.
46. [www.ada.org/prof/resources/topics/osteonecrosis.asp](http://www.ada.org/prof/resources/topics/osteonecrosis.asp)
47. Ruggiero S., et al, *Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Cancer*. Journal of Oncology Practice, 2006. **2**(1): p. 7 - 14.
48. Report of the Council on Scientific Affairs, (2008) *Dental Management of Patients Receiving Oral Bisphosphonate Therapy—Expert Panel Recommendations*, [www.ada.org/prof/resources/topics/osteonecrosis.asp](http://www.ada.org/prof/resources/topics/osteonecrosis.asp)
49. Jham B.C., et al, *Oral complications of radiotherapy in the head and neck*. Rev Bras Otorrinolaringol, 2006. **72**(5): p. 704-8.
50. Vissink A., et al, *Oral Sequelae of the Head and Neck Radiotherapy*. Crit Rev Oral Biol Med, 2003. **14**(3): p. 199 - 212.
51. Herlofson B.B. and Løken K., *Hvordan påvirkes munnhulen av kreftbehandling?* Tidsskrift for Den norske lægeforening, 2006. **10**(126): p. 1349 - 52.
52. Vissink A., et al, *Oral Sequelae of the Head and Neck Radiotherapy*. Crit Rev Oral Biol Med, 2003. **14**(3): p. 199 - 212.
53. Vissink A., et al, *Prevention and Treatment og the Consequences of Head and Neck Radiotherapy* Crit Rev Oral Biol Med, 2003. **14**(3): p. 213 - 225.
54. Støre G., ed. *Mandibular osteoradionecrosis*. 2002: Oslo: Section for Maxillo-facial Surgery, ENT Department, Rikshospitalet University Hospital and Department of MaxillofacialRadiology, Faculty of Dentistry, University of Oslo.
55. *Osteoradionecrosis Pathophysiology and Hyperbaric Effects*. <http://aboutcancer.com>
56. White S.C., Pharoah M.J. ed. *Oral Radiology: Principles and Interpretation*. 5. ed. 2004, Mosby, p. 365.

