

Mikko Alanen

LÄÄKITYSTEN AIHEUTTAMAN LEUKALUUN OSTEONEKROOSIN ENNALTAEHKÄISY

Kirjallisuuskatsaus

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Syyslukukausi 2021

Mikko Alanen

LÄÄKITYSTEN AIHEUTTAMAN LEUKALUUN OSTEONEKROOSIN ENNALTAEHKÄISY

Kirjallisuuskatsaus

Hammaslääketieteen laitos

Syyslukukausi 2021

Vastuhenkilöt: Jaana Rautava (vastuuohjaaja), Heidi Ekholm (lähiohjaaja)

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

SISÄLLYS

1. Johdanto
2. Lääkitysten aiheuttama leukaluun osteonekroosi
 - 2.1 Määritelmä ja diagnoosi
 - 2.2 Esiintyvyys
 - 2.3 Etiologia ja patogeneesi
3. Tutkimuksen tavoitteet
4. Tutkimusmenetelmä ja -aineisto
 - 4.1 Tutkimusmenetelmä
 - 4.2 Tiedonkeruu
 - 4.3 Tiedon analyysi ja synteesi
5. Tulokset ja niiden tarkastelu
 - 5.1 Hakutulokset
 - 5.2 Ennaltaehkäisy
 - 5.3 Ennen altistavaa toimenpidettä
 - 5.4 Altistavan toimenpiteen aikana
 - 5.5 Altistavan toimenpiteen jälkeen
 - 5.6 Hoitostrategiat ennen diagnoosia
6. Johtopäätökset
7. Lähdeluettelo

1. Johdanto

Lääkitysten aiheuttama leukaluun osteonekroosi (MRONJ, medication related osteonecrosis of the jaw) on leukaluussa esiintyvä harvinainen, mutta usein vaikeahoitoinen tauti. MRONJ:n esiintyvyydestä ei ole yksiselitteistä arviota muun muassa laajojen prospektiivisten tutkimusten puutteen ja useiden riskitekijöiden vuoksi. MRONJ on antiresorptiivisten (AR) ja tiettyjen antiangiogeenisten lääkitusten aiheuttama komplikaatio. AR-lääkityksiin kuuluvat bisfosfonaatit ja denosumabi. (Wang et al. 2018; Ruggiero et al. 2014), joita käytetään osteoporoosin, osteopenian, multippelin myelooman ja pahanlaatuisten kasvainten luustometastaasien hoitoon. Ensimmäiset MRONJ tapaukset kuvasi Marx vuonna 2003 (Marx 2003).

MRONJ:n synnyn mekanismia ei tunneta, mutta sen arvellaan olevan monitekijäinen ja AR-lääkityksen vuoksi heikentynyt luun uudelleenmuodostus yhteisvaikutuksessa paikallisen infektion tai trauman kanssa saattavat olla sen osatekijöitä (Nicolatou-Galitis et al. 2019). Näiden lääkitysten aiheuttaman luukuolion esiintyminen ainoastaan leukaluussa on myös etiologialtaan tuntematon. Aikaisimmissa raportoiduissa MRONJ tapauksissa hampaan poisto on ilmoitettu tautia edeltävänä toimenpiteenä. Hampaan poiston syynä on ollut tavallisesti parodontaalinen tai periapikaalinen infektio. (Marx 2011; Ruggiero et al. 2009; Boonyapakorn et al. 2008; Marx et al. 2005; Ficarra et al. 2005). Riskitekijöitä taudin puhkeamiselle ovat heikko suuhygienia, suukirurgiset toimenpiteet, parodontiitti ja huonosti istuvat proteesit (Wang et al. 2018). Tämän vuoksi ennen AR-lääkehoidon aloitusta potilaan tulisi käydä hammaslääkärin tarkastuksessa. Tarvittavat hampaiston toimenpiteet tulisi suorittaa ennen AR-lääkehoidon aloitusta (Cariolatto et al. 2018). Ennakoivasta hammaslääkärintarkastuksesta huolimatta hammashoitotoimenpiteitä joudutaan usein suorittamaan lääkitysten aikana. Hammassairauksien ja suun bakteeri-infektion korkea esiintyvyyssaste MRONJ potilailla on syy sille, miksi hammaslääkäri on tärkeässä roolissa tämän vaikeahoitoisen taudin ennaltaehkäisyssä ja varhaisessa diagnosoinnissa (Nicolatou-Galitis et al. 2019).

MRONJ:n hoitoon ei ole olemassa yleisesti hyväksyttyä suositusta. Hoito on potilaskohtaista ja valinta konservatiivisen ja kirurgisen hoidon välillä on haastavaa. Hoidon suunnitteluun on suositeltu moniammatillista yhteistyötä hammaslääkärin, lääkärin/onkologin ja suu- ja leukakirurgin välillä. Hoidon päätavoite on saada infektio sekä luunekroosin eteneminen pysäytettyä ja kipu kontrolliin (Rosella et al. 2016). Potilaan elämänlaadun kannalta ennaltaehkäisy on ehdottomasti paras hoito.

Tämän kirjallisuuskatsauksen päämääränä oli kerätä tutkittu tieto MRONJ:n ennaltaehkäisystä.

2. Lääkitysten aiheuttama leukaluun osteonekroosi

2.1 Määritelmä ja diagnoosi

MRONJ ilmenee alveoliharjanteen alueen limakalvohaavaumana, joka ei parane 8 viikon kuluessa. Paranemisen estää haavauman alaisen luukudoksen kuolio, mihin usein liittyy nekroottinen luusekvesteri. Haavauma syntyy useissa MRONJ tapauksissa leikkauksellisen hampaanpoiston tai muun leukojen alueen kirurgisen operaation jälkeen. Jotta MRONJ erotetaan muista hidastuneista paranemistapauksista, täytyy tiettyjen diagnoosikriteerien täytyä (Ruggiero et al. 2014.): 1) Potilaalla on meneillään oleva tai aikaisempi antiresorptiivinen tai antiangiogeeninen lääkehoito, 2) Leukojen alueella on paljastunut luuleesio tai fistelin kautta tunnistettavissa oleva luuleesio, joka ei ole parantunut 8 viikon kuluessa, 3) Leukojen alueelle ei ole annettu aiemmin sädehoitoa. Limakalvohaavaumaan voi liittyä kipua ja tulehduksen merkkejä, mutta se saattaa myös olla täysin oireeton (Nicolatou-Galitis et al. 2019).

Kuva 1. Ruggiero et. al (2014) määrittämä vaihejärjestelmä (Staging and treatment strategies).

MRONJ:n vaiheet	Hoitosuunnitelma
0-vaihe Limakalvohaavaumaa ei näkyvillä kliinisesti. Epäspesifejä kliinisiä löydöksiä ja/tai radiologisia muutoksia ja oireita	Systeminen hoito kipulääkkeillä ja antibiooteilla
1-vaihe Paljastunut nekroottinen luu tai fistelin kautta tunnistettavissa oleva luu. Muuten oireeton eikä merkkejä infektiosta	Antibakteerinen suuhuuhte, seurantakäynnit 3kk:n välein, potilaan informointi ja ohjeistus, selvitetään onko bisfosfonaattihoidon jatko indikoitua
2-vaihe Paljastunut nekroottinen luu tai fistelin kautta tunnistettavissa oleva luu ja lisäksi tämän alueen infektio (oireina kipu ja alueen punoitus, saattaa vuotaa märkää)	Oireidenmukainen hoito antibakteerisella suuhuuhteella, antibiooteilla ja kipulääkkeillä. Depuraatio pehmytkudosärsytyksen lievittämiseksi ja infektion kontrolloimiseksi
3-vaihe Paljastunut kivulias nekroottinen luu tai fistelin kautta tunnistettavissa oleva luu, infektio sekä vähintään yksi seuraavista: paljastunut ja nekroottinen luu ulottuu alveoliharjanteen ulkopuolelle (mandibulan inferiorinen reuna ja/tai ramus, poskiontelon ja zygoman alueet maxillassa) aiheuttaen patologisten murtuman, ekstraoraalinen fisteli, yhteys suuontelosta nenä- tai poskionteloon, tai mandibulan inferiorisen reunan tai poskiontelon pohjan osteolyysi.	Hoito antibakteerisilla suuhuuhteilla, antibiooteilla ja kipulääkkeillä. Kirurginen puhdistus tai resektio kivun ja tulehduksen pidempiaikaisempaan lievitykseen.

Kliiniseen diagnoosiin on yleisimmin käytössä Ruggiero et. al (2014) esittämä MRONJ kehitysasteesta riippuva luokittelu (Otto et. al 2018). Siinä taudin kehitysasteet ovat jaettu neljään vaiheeseen (**Kuva 1**), joissa kuvailaan taudin kliinistä näkymää, oireita ja vaihekohtaiset hoitosuosituksukset. Ruggiero et. al (2014) ehdottivat luokittelun käyttöönottoa ohjeistamaan perusteltuja hoitosuosituksia potilaille,

jotka ovat saaneet suonensisäistä tai suun kautta annosteltavaa AR- tai antiangiogeenistä lääkettä. Luokitus antaa hyvät tautikriteerit, kuten myös tutkimuksille hyvät lähtökohdat.

Niin sanotussa 0-vaiheessa mainitut epäspesifit oireet ovat esimerkiksi 1) hammassärky, joka ei selity tavallisilla hammasperäisillä syillä 2) tylppä, vihlova kipu leukaluussa, joka saattaa säteillä leukanivelen alueelle, 3) poskiontelon särky, johon saattaa liittyä tulehdus ja poskiontelon seinämän paksuuntuminen ja/tai 4) hajuaistin häiriöt/muutokset. Kliinisesti 0-vaiheessa voi epäspesifeinä löydöksiä olla hampaiden lisääntynyt liikkuvuus, mikä ei selity kroonisella parodontiitilla tai periapikaalinen / parodontaalinen fisteli, joka ei selity läheisen hampaan pulpanekroosilla.

Vaikka MRONJ-diagnoosi on pääosin kliininen, joissain tapauksissa voi ilmetä kliinistä diagnoosia tukevia radiologisia löydöksiä. Mahdollisia radiologisia löydöksiä 0-, 1- ja 2-vaiheessa ovat alveoliluukato tai -resorptio (joka ei selity kroonisella parodontiitilla), trabekulaarisen luun koostumuksen muutos tiheämmäksi, uutta luuta ei muodostu poistokuoppaan, osteoskleroottiset alueet alveoliluussa ja parodontaaliligamentin paksuuntuminen tai sen erottumisen heikkeneminen.

Histologinen tutkimus on indikoitua erityisesti muiden tautitilojen poissulkemiseksi. Etenkin jos potilaalla on ollut pahanlaatuinen sairaus, tulee syövän etäpesäkkeet poissulkea (Ruggiero et al. 2014). Toisaalta aina, jos potilaalta resekoidaan luuta, tulee tämä histopatologisesti tutkia. Histologisesti MRONJ:ssa nähdään mm. nekroottista luuta; tyhjiä osteosyyttien lakunoita ja tulehdussoluinfiltraattia ja/tai bakteeria luuytimessä ja nekroottisen luun ympärillä (Yuan et al. 2020). Histopatologisesti MRONJ on vaikea erottaa leukaluun osteomyeliitistä, sillä molemmissä esiintyy nekroottista luuta (Yamazaki et al. 2014).

Tämä Ruggieron ja kumppanien (2014) vaihejärjestelmä ja sen spesifisyys on kuitenkin jatkuvan tieteellisen keskustelun aiheena, erityisesti 0-vaiheen tarkennusta tarvitaan MRONJ:n aikaisen diagnosoinnin helpottamiseksi (Nicolatou-Galitis et al. 2019).

2.2 Esiintyvyys

MRONJ:n esiintyvyydestä ei ole tarkkaa tietoa. Esiintyvyyteen vaikuttaa lääkkeen antotapa (suun kautta vs. suonensisäisesti), annostus, lääkityksen kesto ja käytetty lääke. Osteoporoosipotilailla, joilla annostus on tyypillisesti pieni ja tablettimuotoinen, retrospektiivisten ja kyselytutkimusten perusteella MRONJ:n esiintyvyys on määritetty pieneksi (Ruggiero et al. 2014). Amerikkalaisen Kaiser-Permanente-yhtymän yli 13 000 työntekijälle tehdyn kyselytutkimuksen perusteella MRONJ:n esiintyvyys suun kautta bisfosfonaatteja saavilla osteoporoosipotilailla oli 0,1 %:n luokkaa ja kasvoi 0,21 %:in lääkityksen kestäessä yli 4 vuotta (Lo et al. 2010). Toisen tutkimuksen mukaan suonensisäisesti bisfosfonaattia (tsoledronaatti) osteoporoosin hoitoon saavilla potilailla MRONJ esiintyvyys oli 3 vuoden lääkehoidon jälkeen 0,017 % (Grbic et al. 2010). Denosumabia osteoporoosin hoitoon saaneilla potilailla MRONJ:n

esiintyvyys oli yhden tutkimuksen mukaan 0,04 % (Papapoulos et al. 2012). Esiintyvyys siis vaihtelee tutkimusten välillä, mutta pysyy alle 1 % luokassa, kun kyseessä on osteoporoosin hoitoon tarkoitettut bisfosfonaatit tai denosumabi.

MRONJ riski kasvaa, jos kyseessä on maligniteetin (luustometastaasit) hoito kyseisillä lääkkeillä, sillä lääkityksen annostus on tällöin suurempi ja suonensisäinen (Fleisher et al. 2016). Saad et al. (2013) raportoima potilastutkimus analysoi 5723 potilaan terveystietoja, joita oli hoidettu luustometastaasien vuoksi denosumabilla tai tsoledronaattilla. Denosumabia saaneilla potilailla MRONJ:n esiintyvyys oli keskimäärin 1,8 % 13 kuukauden lääkehoidon jälkeen ja tsoledronaattia saaneilla potilailla keskimäärin 1,3 % 11 kuukauden lääkehoidon jälkeen (Saad et al. 2012). Yleisemmin, tsoledronaattia luustometastaasien hoitoon saavilla potilailla MRONJ:n esiintyvyys vaihtelee 0,7 % - 6,7 % välillä (Coleman et al. 2011; Vahtsevanos et al. 2009). Denosumabia luustometastaasien hoitoon saavilla potilailla MRONJ:n esiintyvyys vaihtelee 0,7 % - 1,9 % välillä (Qi et al. 2014; Scagliotti et al. 2012).

MRONJ:n ilmeneminen on monisyinen ja puutteellisesti tutkittu. Yleisesti pätevää prosenttilukemaa esiintyvyydestä on mahdotonta nykytutkimusten valossa ilmoittaa. Edellä mainittujen lääkitysten ominaisuuksien lisäksi mm. potilaan sukupuoli, ikä, muut samanaikaiset lääkitykset (kortikosteroidit), sairaudet (diabetes, anemia), suun bakteeri-infektiot ja tulehdukset sekä suukirurgiset operaatiot vaikuttavat sairastumisen riskiin (Ruggiero et al. 2014; Tsao et al. 2013).

2.3 Etiologia ja patogeneesi

MRONJ:n taudinsynnyksen mekanismi on monitekijäinen ja osin epäselvä. Useita hypoteeseja MRONJ:n taudinsynnyksen mekanismille on olemassa. Tärkeässä roolissa ovat infektio, AR lääkitys ja alveoliluun tai suun pehmytkudoksen trauma. Syy, miksi MRONJ esiintyy ainoastaan leukaluussa, on tutkijoille tuntematon. Hypoteeseihin lukeutuu luun uudelleenmuodostuksen tai luuresorption ylivaimennus, verisuonten uudismuodostuksen estyminen, leukaluun porentatoiminnasta johtuva jatkuva mikrotrauma, heikentynyt immuunivaste, D-vitamiinin puutos, bisfosfonaattien pehmytkudostoksisuus ja tulehdus tai infektio (Ruggiero et al. 2014).

AR lääkkeet estävät luun syöjäsolujen eli osteoklastien erilaistumista, toimintaa ja lisäävät niiden kuolleisuutta, mikä johtaa heikentyneeseen luun uudelleenmuodostukseen ja luuresorption heikkenemiseen. Normaalin luuresorption vaimentumisen ajatellaan olevan tärkeä osa MRONJ:n patogeneesiä (Lacey et al. 2012; Baron et al. 2011; Russell et al. 2008; Roelofs et al. 2006; Russell ja Rogers 1999). Tämän lisäksi normaalia luun syöjäsolujen toimintaa pidetään tärkeänä puolustusmekanismina infektioita ja alveoliluun mikrotraumoja vastaan (Gong et al. 2017; Ristow et al. 2014; Baraldi et al. 2007).

Antiangiogeneiset lääkkeet estävät uusien verisuonten muodostumista, mistä syystä niitä käytetään kasvainten muodostumisen, kasvun ja metastasoinnin estoon. Koska osteonekroosi saattaa johtua verenkierron estymisestä luussa ja verisuonten muodostumisen heikkeneminen hidastaa haavan paranemista, on kyseisten lääkkeiden arveltu olevan yksi osatekijä MRONJ:n syntymekanismeissa (Yamashita ja McCauley 2012; Landesberg et al. 2011; Allen ja Burr 2009; Kim 2007).

Heikentyneen immuunivasteen osuutta MRONJ:n syntymekanismeissa on epäilty eläinkokeiden perusteella. Kyseisissä tutkimuksissa MRONJ on kehittynyt jyrsijöille, joille annettiin bisfosfonaatteja yhdessä kemoterapian kanssa, jonka jälkeen niille suoritettiin hampaan poistoja (Lopez-Jornet et al. 2011; Ali-Erdem et al. 2011; Bi et al. 2010; Kikuri et al. 2010). D-vitamiinin puutoksen osuuteen päädyttiin samaan tapaan eläinkokeiden perusteella (Hokugo et al. 2010).

Bisfosfonaattien pehmytkudostoksisuus on osoitettu in vitro -kokein useilla solutyypeillä, mukaan lukien suun epiteelisoluilla (Landesberg et al. 2008; Giraudo et al. 2004; Montague et al. 2004). Bisfosfonaatit sitoutuvat luun hydroksiapatiittiin (Lin 1996) ja erittyvät munuaisten kautta muutaman tunnin kuluttua annostuksesta, joten niiden pitoisuus muissa kuin luukudoksessa on vähäinen (Reid ja Cornish 2012). Bisfosfonaatit kerääntyvät luuhun suoraan verrannollisesti luun uudistumisnopeuteen nähden. Alveoliharjanteiden uudistumisnopeus on verrattaen suurempi kuin muualla luustossa, joten bisfosfonaatteja kertyy alveoliluuun suurempi konsentraatio kuin muualle luustoon. Trauman (esim. hampaan poisto) johdosta bisfosfonaatteja vapautuu ympäröivään pehmytkudokseen, jolloin pehmytkudostoksisuuden vuoksi haavan paraneminen hidastuu ja alveoliluu on pidemmän aikaa alttiina suun bakteereille ja täten sekundaari-infektioille.

Useat potilailla tehdyt tutkimukset viittaavat hammassairauksien ja suun bakteeri-infektioiden olevan merkittäviä paikallisia riskitekijöitä MRONJ:n taudinsyntyä (Dimopoulos et al. 2009; Ripamonti et al. 2009; Hoff et al. 2008). Leukaluun osteonekroosin kehittyminen hammasperäisestä infektiosta kärsiville potilaille ilman AR-lääkitystä on erittäin harvinaista (Fleisher et al. 2016; Almazroo ja Woo 2009). Todennäköisesti tulehduksen vuoksi vapautuvien tulehdusvälittäjäaineiden, niiden luoman happaman ympäristön ja AR-lääkitysten aiheuttama normaalin luun uudelleenmuodostuksen heikentyminen ovat kaikki osatekijöitä MRONJ:n patogeneesissä (Otto et al. 2010a; Otto et al. 2010b).

3. Tutkimuksen tavoitteet

Tämän syventävien opintojen tutkimuksen tavoitteena oli tehdä kirjallisuuskatsaus MRONJ:n ennaltaehkäisystä. Katsauksen pohjalta luotiin vuokaaviot kliinisen työn apuvälineeksi AR-lääkitystä saavien potilaiden hoidon suunnitteluun ja toteutukseen sekä MRONJ:n puhkeamisen riskinarviossa. Vuokaavioiden tarkoituksena on selventää ja yhtenäistää ohjeistusta MRONJ:n ennaltaehkäisystä ennen potilaan kirurgista hoitoa sekä tilanteissa, jossa potilaalla on jo haavauma suussa.

4. Tutkimusmenetelmä ja -aineisto

4.1 Tutkimusmenetelmä

Tutkimus toteutettiin kirjallisuuskatsauksena MRONJ:n ennaltaehkäisevistä hoidoista.

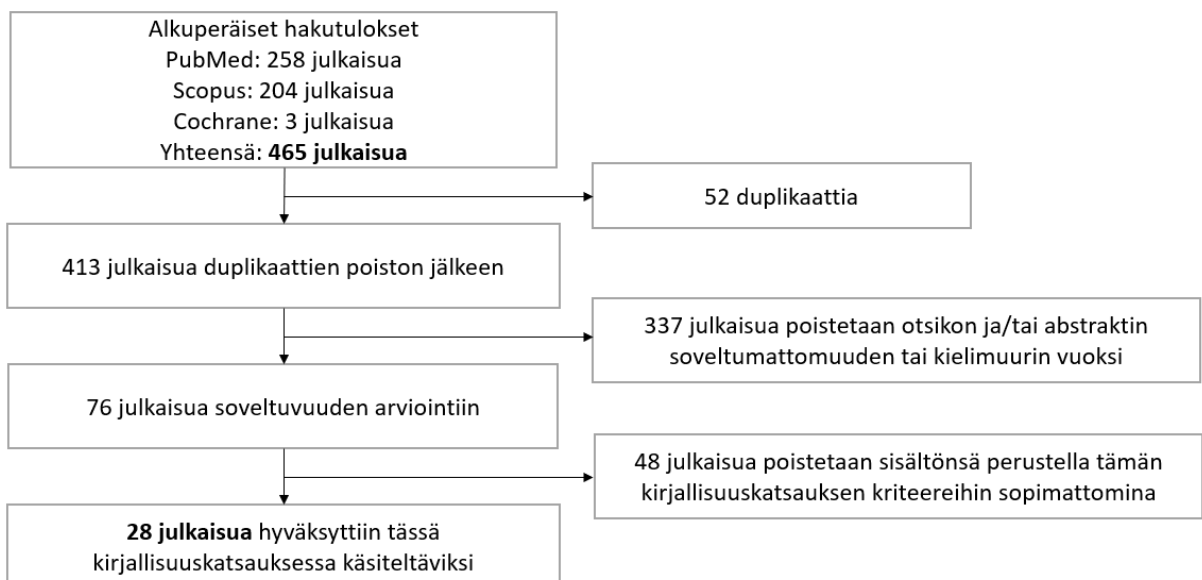
4.2 Tiedonkeruu

Ennaltaehkäisevän hoidon artikkeleita haettiin seuraavista hakukoneista: PubMed, Scopus ja Cochrane. Katsauksessa käytetyt Boolean logiikan mukaiset hakufraasit olivat: 1) bisphosphonate AND "guideline*" AND (MRONJ OR BRONJ) 2) bisphosphonate AND prevention AND (MRONJ OR BRONJ OR ARONJ) 3) bisphosphonates AND prevention AND MRONJ. Julkaisujen tuli olla ilmaiseksi luettavissa ja englanninkielisiä. Case study-tyyppisiä julkaisuja ei hyväksytty tähän kirjallisuuskatsaukseen.

4.3 Tiedon analyysi ja synteesi

Alkuperäinen haku tuotti yhteensä 465 tulosta hakukoneiden kesken kuten on esitetty **Kuvassa 2**. Näistä tuloksista yhteensä 76 julkaisua hyväksyttiin alustavasti otsikon/abstraktin perusteella tähän kirjallisuuskatsaukseen sopiviksi. Otsikosta/abstraktista täytyi käydä selville, että julkaisu käsitteli MRONJ:n ennaltaehkäisyä, eikä kyseessä ollut Case study – tyyppinen julkaisu. Näistä 76 julkaisusta sisältönsä perusteella tähän kirjallisuuskatsaukseen sisällytettiin 28 julkaisua. Sisällytetyt julkaisut olivat MRONJ:n ennaltaehkäisyn kannalta relevantteja ja tieteellisesti arvokkaita julkaisuja. Hakutulosten käsittely kuvattu tarkemmin Hakutulokset – kappaleessa.

Kuva 2. Hakutulosten käsittely



5. Tulokset

5.1 Hakutulokset

Yhteensä 28 julkaisua täytti sisäänottokriteerit. Nämä julkaisut on esitetty koottuna **Taulukossa 1**. Tutkimukset on julkaistu vuosina 2006–2019. Tutkimukset on raportoitu Pohjois-Amerikasta, Euroopasta sekä Aasiasta.

Taulukko 1. Kirjallisuuskatsaukseen sisällytetyt 28 julkaisua.

Kirjoittajat	Julkaisuvuosi	Artikkelin otsikko
Nicolatou-Galitis et al.	2019	Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment
Kishimoto et al.	2019	Novel insight into the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)
Aparecida Cariolatto et al.	2018	Recommendations for the Prevention of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review
Chan et al.	2018	Medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients: prevention and management
Di Fede et al.	2018	The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention
Otto et al.	2018	Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases
Owosho et al.	2018	Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update on the memorial sloan kettering cancer center experience and the role of premedication dental evaluation in prevention
Beth-Tasdogan et al.	2017	Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw
Hasegawa et al.	2017	A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ?
Matsumoto et al.	2017	Primary wound closure after tooth extraction for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients under denosumab
Poxleitner et al.	2017	The Prevention of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw
Yoneda et al.	2017	Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw
Mücke et al.	2016	Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic acid – A prospective study over 6 years
Rosella et al.	2016	Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines
Santosh Kumar & Ettikan	2016	Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws [BRONJ]

Otto et al.	2015	Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development?
Sim et al.	2015	Declining Incidence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Cancer
Ruggiero et al.	2014	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update
Yamazaki et al.	2014	Recent Clinical Evidence in Bisphosphonate-related Osteomyelitis of the Jaw: Focus on Risk, Prevention and Treatment
Mozzati et al.	2013	Tooth extraction in osteoporotic patients taking oral bisphosphonates
Janovska	2012	Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A severe side effect of bisphosphonate therapy
Schubert et al.	2012	The saxon bisphosphonate register - therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws
De Souza Faloni et al.	2011	Accurate approach in the treatment of oral bisphosphonate-related jaw osteonecrosis
Kushner et al.	2011	Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws
Lodi et al.	2010	Tooth Extraction in Patients Taking Intravenous Bisphosphonates: A Preventive Protocol and Case Series
Yoneda et al.	2010	Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Position paper from the Allied task force committee of Japanese society for bone and mineral research, Japan osteoporosis society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons
Campisi et al.	2007	Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): Run dental management designs and issues in diagnosis
Ruggiero et al.	2006	Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer

5.2 Ennaltaehkäisy

Yhteensä 22/28 julkaisussa korostettiin ennaltaehkäisyn olevan olennaisin osa MRONJ:n hoitoa. Ennaltaehkäisyllä tarkoitettiin hammaslääkärin tarkastuksen ja tarpeellisten hoitotoimenpiteiden suorittamista ennen antiresorptiivisen tai antiangiogeenisen lääkehoidon aloitusta. Tutkimukset toivat esille hoitavan lääkärin ja hammaslääkärin yhteistyön tarpeen. Hoitavan lääkärin tulisikin lähettää potilaan hammaslääkärintarkastukseen ennen AR lääkehoidon aloitusta.

Tutkimukset listasivat, että hammaslääkärintarkastus sisältää klinisen ja röntgenologisen tutkimuksen infektiokokosten paikallistamiseksi ja potilaan suuhygienian parantamisen ennen AR lääkehoidon aloitusta. Potilasta tulee myös informoida suuhygienian tärkeydestä MRONJ:n ennaltaehkäisyn osalta. Suuhygienian tärkeys MRONJ:n ennaltaehkäisyssä mainittiin kahta julkaisua (Janovska 2012; Schubert

et al. 2012) lukuun ottamatta kaikissa julkaisuissa. Julkaisut painottivat myös mahdollisten irtoproteesien istuvuuden tarkistamista. Näillä ennaltaehkäisevillä keinoilla minimoidaan MRONJ riski.

Kolme julkaisua keskittyi pääasiallisesti ennaltaehkäisymenetelmiin tilanteessa, jossa hammas on poistettava AR lääkitystä saavulta potilaalta: Mozzati et al. (2013) käsittelivät hampaan poistotekniikkaa bisfosfonaatteja saaneilla osteoporoosipotilailla. Heidän tutkimuksessaan käytettiin kahta eri poistoprotokollaa: Protokolla A:ssa hammas poistettiin leikkauksellisesti ja poistokuoppa suljettiin mukoperiosteaalilla läpällä. Protokollassa B hammas poistettiin ilman mukoperiosteaalisen läpän nostoa. Poistokuoppaan laitettiin hemostaatiksi absorboituva gelatiinisieni, joka suturoitiin paikalleen. Kummassakin protokollassa potilaat saivat 6 vuorokauden antibioottikuurin. Tuloksena yhdelläkään potilaalla ei ilmennyt poistonjälkeisiä komplikaatioita. Yhteenvedossaan Mozzati et. al suosittelivat poistoprotokollaa B, sillä se on atraumaattisempi näistä kahdesta.

Matsumoto et al. (2017) käsittelivät hampaan poistoja denosumabia saavilla potilailla. He saivat hyviä paranemistuloksia käyttäen jokaisessa poistossa primaarista haavansulkutekniikkaa, mukoperiosteaalista läppää. Tätä ennen jokaisesta poistokuopasta tasoitettiin terävät luureunat. He viittasivat tutkimuksiin, joiden mukaan hampaan poisto on enemmän potentiaalinen MRONJ:n ennaltaehkäisystrategia kuin sen laukaisija. Kaksi tutkimuksista toi esille, että paikallista infektiota, jota hampaan poistolla tai leukojen alueen kirurgisella toimenpiteellä hoidettiin, pidettiin suurempana riskitekijänä MRONJ:n synnylle kuin itse hampaan poistoa (Otto et al. 2015; Heufelder et al. 2014). Hasegawa et al. (2017) kävivät retrospektiivisesti läpi hampaan poistoja ja niiden vaikutusta MRONJ riskiin suun kautta bisfosfonaattilääkitystä saavilla potilailla. He suosittelivat mahdollisimman atraumaattista poistotekniikkaa, terävien alveoliluureunojen tasoitusta sekä primaarihaavansulkua mukoperiosteaaliläpällä kaikille bisfosfonaatteja saaville potilaille.

5.3 Ennen altistavaa toimenpidettä

Ennaltaehkäisykeinoista huolimatta joskus suukirurgisia toimenpiteitä, kuten hampaan poistoja, on suoritettava potilailla, jotka saavat/ovat saaneet AR lääkitystä. Tutkimuksissa asiaa oli selvitetty etenkin seuraavien kysymysten osalta: AR lääkityksen tauottaminen (drug holiday), toimenpidekelpoisuus AR lääkityksen keston perusteella, erikoissairaanhoidon tarve ja antibioottiprofylaksian tarve.

AR lääkityksen tauottamista käsiteltiin 22 julkaisussa, joista 4:ssä sitä suoranaisesti suositeltiin. Muissa todettiin, että riittävää tieteellistä näyttöä sen hyödyistä ei ole. Varsinaista tutkimusta aiheesta ei kootut julkaisut tehneet. Näissä 18 julkaisussa tuotiin esiin ongelmana bisfosfonaattilääkityksen tauottamisessa bisfosfonaattien sitoutuminen luun hydroksiapatiittiin, mahdollisesti useiksi vuosiksi (Cariolatto et al. 2018; Lin 1996). Denosumabi taas on vasta-aine, joka ei sitoudu luuhun, ja jonka

vaikutus elimistössä lakkaa lähes kokonaan noin 6 kuukautta viimeisestä annostuksesta, joten sen kohdalla tauotuksesta voi ainakin teoriassa olla hyötyä (Ruggiero et. al 2014). Tutkimuksissa tuotiin esille, että tauotuksen hyöty-haittasuhde tulee aina arvioida potilaskohtaisesti: salliiko potilaan terveydentila lääkityksen tauottamisen ja onko se järkevää ottaen huomioon MRONJ:n potilaskohtaisen riskin.

Tällä hetkellä ei ole tarpeeksi tutkimusnäyttöä bisfosfonaattilääkehoidon tauottamisen vaikutuksesta MRONJ riskin pienenemiseen. Ruggiero et al. 2014 kokoavassa artikkelinsa toi esille tieteellisen näytön puutteen bisfosfonaattilääkityksen tauottamisen vaikutuksesta MRONJ:n riskin pienenemiseen hampaan poiston yhteydessä. Tästä huolimatta, hekin suosittelivat lääkkeen tauotusta 2 kuukautta ennen ja 3 kuukautta hampaan poiston jälkeen siinä tapauksessa, että potilas on syönyt bisfosfonaatteja yli 4 vuotta. Denosumabista he mainitsevat teoreettisen mahdollisuuden siihen, että sen antiresorptiiviset vaikutukset olisivat ohitse 6-kuukauden kuluttua viimeisestä annoksesta, koska se on vasta-aine. Tästä ei kuitenkaan ole tieteellistä näyttöä.

Toimenpidekelpoisuudesta ei ole myöskään tieteellistä konsensusta. Kahdeksantoista (18/28) tutkimastamme julkaisusta puolsi hampaan poiston rutiininomaista suorittamista pienen MRONJ riskin potilailla (alle kolme vuotta suun kautta annosteltava bisfosfonaattilääkitys). Korkeamman MRONJ riskin potilailla (AR-lääkehoito kestänyt yli neljä vuotta, samanaikainen kortikosteroidilääkitys, suonensisäinen bisfosfonaattilääkitys) annetuissa ohjeistuksissa oli suurempaa vaihtelua: Poxleitner et al. (2017) painotti perioperatiivisen antibioottisuojaan tärkeyttä AR lääkitystä saavilla potilailla, tarkoittaen antibioottilääkitystä vähintään yksi vuorokausi ennen ja kolme vuorokautta jälkeen toimenpiteen. Chan et al. (2018) mukaan hampaan poistot ja hammasimplanttien asentaminen voidaan suorittaa normaalisti potilailla, joilla suun kautta otettava bisfosfonaattihoito on kestänyt alle 4 vuotta. Otto et al. (2018) suosittelee kokeneen kollegan tai kirurgin konsultaatiota potilaan toimenpidekelpoisuudesta, jos suukirurginen operaatio on tehtävä AR lääkkeitä saavalle potilaalle, lääkityksen kestosta tai muista MRONJ riskiä lisäävistä tekijöistä riippumatta. Rosella et al. (2016) mukaan suukirurgisen operaation voi tarpeen vaatiessa suorittaa myös kohonneen MRONJ riskin potilailla, kunhan se tehdään antibioottisuojaan. Nicolatou-Galitis et al. (2019) mukaan matalan MRONJ riskin potilailla invasiiviset toimenpiteet voidaan suorittaa avoterveydenhuollon piirissä, mutta korkean riskin MRONJ potilailla nämä tulisi suorittaa suu- ja leukakirurgin toimesta. Huomioitavaa on, että Hasegawa et al. (2017) ja Kishimoto et al. (2019) tutkimusten mukaan tarpeellisia invasiivisia toimenpiteitä ei tule joka tapauksessa välttää AR lääkitystä saavilla potilailla, sillä hampaaseen liittyvä infektio saattaa olla suurempi MRONJ:n aiheuttaja kuin itse hampaan poisto.

Antibioottiprofylaksian indikaatiosta ei ollut tutkimusten välillä konsensusta. Kahdeksantoista (18/28) julkaisuista suositteli tai viittasi toisiin tutkimuksiin, joissa suositellaan antibioottiprofylaksiaa. Esimerkkejä toisistaan eriävistä ohjeistuksista: Poxleitner et al. (2017) suorittivat retrospektiivisen

tutkimuksen, jossa he tutkivat kirjallisuutta MRONJ:n ennaltaehkäisystä. Heidän mukaansa antibioottisuoja perioperatiivisesti (1+3 vrk) näyttäisi olevan tehokas MRONJ:n ennaltaehkäisykeino kaikille riskipotilaille. He perustivat näkemyksensä Montefusco et al. (2008) tutkimukseen, jossa bisfosfonaattilääkitystä saavista potilaista, joille suoritettiin hampaan poisto ilman antibioottisuoja, 57 %:lle kehittyi MRONJ verrattuna antibioottisuojan saaneisiin potilaisiin, joista kenellekkään ei kehittynyt MRONJ:a. Chan et al. (2018) viittasivat suoraan Scottish Dental Clinical Effectiveness Programmen 2017 luomaan ohjeistukseen, joka kieltää antibioottiprofylaksian määräämisen, ellei potilaan jokin muu systeeminen tila sitä vaadi. Rosella et al. (2016) mukaan antibioottisuoja annetaan korkean MRONJ riskin potilaille (suonensisäinen AR-lääkitys, AR-lääkityksen kesto yli 4 vuotta tai alle 4 vuotta, mutta potilaalla lisäksi muita riskitekijöitä, esimerkiksi kortikosteroidilääkitys).

5.4 Altistavan toimenpiteen aikana

Käsiteltävistä julkaisuistamme 4/28 käsittelivät hampaan poistoja ja eri tekniikkojen vaikutusta MRONJ riskin pienentämiseen. Kaikissa näissä julkaisuissa poistot suoritettiin antibioottisuoja. Matsumoto et al. (2017) käsittelivät prospektiivisesti hampaan poistoja primaarisen haavansulun kanssa denosumabilääkitystä saavilla potilailla. He suorittivat hampaan poistot Groetz et al. (2012) laatiman ohjeistuksen mukaan. Tällöin hampaan poistot tulee suorittaa perioperatiivisessa antibioottisuoja, mahdollisimman atraumaattisesti, terävät alveoliluun reunat tulee tasoittaa ja haava sulkea tarkasti mukoperiostealisella läpällä. Kaikki heidän tutkimuksensa potilaat saivat suonensisäisen antibiootin (10 milj. IU penisilliini kerran päivässä, tai penisilliiniallergikoille klindamysiini 600 mg kolme kertaa päivässä) päivä ennen toimenpidettä ja päivä toimenpiteen jälkeen. Yhteensä 37 poistokuoppaa 17/19 potilaalta paranivat normaalisti. Julkaisussa arveltiin terävien alveoliluun reunojen tasoituksen ja tiiviin haavansulun olevan tärkeässä roolissa hyvien tulosten saavuttamiseksi.

Otto et al. (2015) tutkivat retrospektiivisesti hampaan poistoja suun kautta tai suonensisäisesti bisfosfonaatteja osteoporoosiin tai maligniin tautiin saavilla potilailla, eli heidän tutkimuksessaan oli mukana sekä pienen, että suuren MRONJ riskin potilaita. Kaikissa tapauksissa käytettiin Groetz et al. (2012) protokollaan perustuvaa poistotekniikkaa. Heidän tutkimuksessansa 67/72 (93,1 %) potilaalla haavat paranivat ilman komplikaatioita.

Lodi et al. (2010) tutkivat prospektiivisesti oman hampaan poisto-protokollansa toimivuutta MRONJ:n ennaltaehkäisykeinona. Suurin osa potilaista olivat suuren MRONJ riskin potilaita. Heidän potilaansa olivat saaneet suonensisäisesti bisfosfonaattilääkitystä vähintään kolme kuukautta ennen toimenpidettä. Ohjeistukseen kuului 0,2 % klooriheksidiini suuhuuhe kerran päivässä hampaan poistopäätöksestä lähtien sekä ehdoton potilaan hyvä suuhygieniä 2–3 viikkoa ennen toimenpidettä. Potilas sai yhden gramman amoksisilliinia alkaen kolme vuorokautta ennen hampaan poistoa kolme

kertaa vuorokaudessa 17 vuorokauden ajan. Poisto aloitettiin avaamalla mukoperiosteaalinen läppä, jonka jälkeen hammas poistettiin mahdollisimman atraumaattisesti ja alue kyretettiin. Lopuksi haava suljettiin mukoperiosteaaliläpällä. Potilaita ohjeistettiin käyttämään 1 % klooriheksidiinigeeliä poistokuopan alueelle kolme kertaa vuorokaudessa antibioottikuurin loppumiseen asti. Viikko suukirurgisen operaation jälkeen tikit poistettiin. Potilaita kontrolloitiin 1, 2, 4 viikon sekä 2, 3, 6, 12 kuukauden jälkeen poistosta. Yksikään potilas (0/23) ei sairastunut MRONJ:iin. Huomioitavaa on, että kyseessä ei ollut satunnaistettu kontrolloitu tutkimus. Syynä tutkimuksessa käytettyyn tutkimusmenetelmään oli verrattaen pieni potilasmäärä ja eettinen ongelma muodostaa kontrolliryhmä, sillä lähes kaikki potilaista olivat suuren MRONJ riskin potilaita.

Mozzati et al. (2013) suorittivat prospektiivisen tutkimuksen kahdesta eriävästä hampaan poisto - protokollasta. Tutkimuksessa oli 700 potilasta, jotka saivat suun kautta annosteltavaa bisfosfonaattilääkitystä osteoporoosiin. Ensimmäisessä protokollassa hampaan poisto suoritettiin kirurgisesti avaamalla mukoperiosteaalinen läppä, poistamalla hammas ja sulkeamalla mukoperiosteaaliläppä tiiviisti ompelein. Toisessa protokollassa hampaan poisto suoritettiin atraumaattisesti ilman mukoperiosteaalista läppää ja poistokuoppa täytettiin lopuksi absorboituvalla gelatiinisienellä, jonka pysyvyys poistokuopassa varmistettiin ompelein. Kaikki potilaat saivat antibioottisuojan poistojen ajaksi: amoksisilliini + klavulaanihappo (erytromysiini penisilliiniallergikoille) kuudeksi vuorokaudeksi alkaen poistoa edeltävästä illasta ja kaikkien potilaiden hyvä suuhygienia varmistettiin viikko ennen toimenpidettä. Yhdellekään 700 potilaasta ei kehittynyt MRONJ:a. Mozzati et al. (2013) suosittelevatkin vähemmän invasiivisen protokollansa käyttöönottoa, eli primaarisulkua mukoperiosteaaliläpällä ei välttämättä tarvita, kun kyseessä on suun kautta annosteltuja bisfosfonaatteja saava potilas.

5.5 Altistavan toimenpiteen jälkeen

Yhteensä 9/28 julkaisua suositteli jatkettua profylaksiaa tai pidempää mikrobilääkekuuria invasiivisen toimenpiteen jälkeen. Jatketun profylaksian/antibioottikuurin kestosta ei ole kuitenkaan konsensusta näiden julkaisujen välillä.

Poxleitner et al. (2017) julkaisun mukaan systeemisiä antibiootteja (amoksisilliini+klavikulaanihappo) annetaan perioperatiivisesti päivä ennen ja kolme päivää toimenpiteen jälkeen. Schubert et al. (2012) julkaisussa kuvataan MRONJ:n ennaltaehkäisy menetelmät, jotka antibioottien osalta ovat seuraavat: Perioperatiivinen antibioottilääkitys kaksi vuorokautta ennen ja 7-14 vuorokautta jälkeen invasiivisen toimenpiteen sultamisilliinillä tai amoksisilliini+klavulaanihappo yhdistelmällä tai vaihtoehtoisesti klindamysiinillä. Mozzati et al. (2013) prospektiivisessä tutkimuksessaan käsiteltiin 700 suun kautta

annosteltavaa bisfosfonaattia saavaa potilasta, joille suoritettiin yhteensä 1480 hampaan poistoa. Heidän tutkimuksessansa kaikki potilaat saivat amoksisilliinista ja klavulaanihakosta koostuvan perioperatiivisen antibioottilääkityksen kuuden vuorokauden ajaksi alkaen päivää ennen invasiivista toimenpidettä. Penisilliiniallergikoille annettiin erytromysiiniä. Yhdellekään potilaalle ei kehittynyt MRONJ:a, mutta he itse tulkitsevat sen johtuvan pääosin heidän atraumaattisesta hampaan poistotekniikastaan. Heidän mukaansa antibiootit saattavat kuitenkin auttaa haavan paranemisprosessia.

Muissa julkaisuissa jatketusta profylaksiasta tai mikrobilääkekuurista ei ole suoraa suositusta. Esimerkiksi Cariolato et al. (2018) viittaa muihin julkaisuihin ja niissä ilmeneviin eriäviin mielipiteisiin. Näistä Dickinson et al. (2009) mukaan pienen MRONJ riskin potilailla antibioottihoito ei ole indikoitua, mutta suurentuneen MRONJ riskin potilailla on. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programmen (SDCEP) ohjeistuksen mukaan perioperatiivisia antibiootteja ei lähtökohtaisesti käytetä, ellei suu – ja leukakirurgin ohjeistus erikseen niin määrää.

Yhtenäisen ohjeistuksen puuttuessa potilaita hoidetaan antibioottilääkityksen osalta vieläkin tapauskohtaisesti. Pienen MRONJ riskin potilaalle, jolla ei ole muuta indikaatiota antibioottisuojaalle, ei sitä tämän aineiston perusteella ole tarpeen käyttää. Suurentuneen MRONJ riskin potilaalle ainakin antibioottiprofylaksia suositeltava, jatkettu profylaksia tapauskohtaisesti harkiten.

5.6 Hoitostrategiat ennen diagnoosia

Tämänhetkisen käytännön mukaan Suomessa leukaluuhun kajoavan operaation (esim. hampaan poisto) jälkeen AR potilaalle ohjeistetaan kuuriluontoinen antibakteerinen suuhuuhe ja tapauskohtaisesti antibioottikuuri sekä ohjeistus hyvästä suuhygieniasta. Paranemisen kontrolli on kahden viikon välein kahdeksan viikon ajan. Hitaan hampaan poistokuopan paranemisen katsotaan voivan jatkua kahdeksan viikon ajan.

Aineistossamme ei löytynyt suoraa ohjeistusta poistokuopan hitaaseen paranemiseen. Tällöin konservatiivinen hoito, kuten antibakteerisen suuhuuhteen ohjeistus ja tapauskohtaisesti antibioottikuuri saattaa olla perusteltua. Ruggiero et al. (2014) hoito-ohjeistuksen mukaan (**Kuva 3**) 12/28 artikkelia yhtyivät tähän hoito-ohjeistukseen: tihennetyt kontrollikäynnit, antibakteerinen suuhuuhe ja antibioottikuuri tarvittaessa, omahoidon tehostus. Otto et al. (2018) ovat myös konservatiivisen hoidon kannalla, mutta tuovat esiin, että kahdeksan viikon jälkeen haavan sulkeutuminen on epätodennäköistä ilman kirurgista hoitoa. Rosella et al. (2016) ehdottaa konservatiivisen hoidon lisäksi paljastuneen luun suojaamista adhesiivisella pastalla ja kahdeksan viikon jälkeen nekroottisen luukudoksen kirurgista puhdistamista.

Kuva 3. Antiresorptiivista lääkitystä saavan potilaan spontaanin haavan tai epätäydellisesti parantuneen poistoalueen hoito ohjeistus Ruggiero et al. (2014) mukaisesti, kun aikaa on kulunut alle kahdeksan viikkoa.

Antibakteerinen suuhuuhte – kuuri

Antibioottikuuri, jos liittyy tulehdus (punoitus, kipu)

Potilaan kannustaminen ja opastus hyvään omahoitoon

Kontrollit 1 – viikon välein kunnes parantunut TAI 8 – viikon raja täyttyy, jolloin EHS
- konsultaatio

6. Johtopäätökset

Lääkkeiden aiheuttamaa leukaluun osteonekroosia on tutkittu siitä asti, kun Marx kuvasi ensimmäiset MRONJ tapaukset vuonna 2003. Suomessa on diagnosoitu pelkästään osteoporoosi yli 400 000 ihmisellä (Suomen Reumaliitto) ja bisfosfonaatit ovat yleisin osteoporoosiin käytetty lääkeryhmä (Suomen Endokrinologiyhdistys). Näin ollen AR lääkitystä saavan potilaan hoidon haasteet ovat arkipäivää jokaisen hammaslääkärin vastaanotolla. Kirjallisuuskatsauksemme mukaan toistaiseksi on kuitenkin vain 28 tutkimusta asiasta. Tutkimukset olivat pääasiassa retrospektiivisiä, pienten potilasmäärien (<1000) tutkimuksia, jotka tiedostivat nämä heikkoutensa. Voidaankin todeta, että laajaskaalaisten prospektiivisten tutkimusten tarve on suuri, jotta MRONJ:n ennaltaehkäisyyn ja hoitoon saadaan yleisesti hyväksytyt linjaukset. Toisaalta MRONJ:n syntymekanismi on vieläkin epäselvä. Tulevaisuudessa olisi hyvä myös tutkittava, mikä olisi tieteellisesti perusteltu menettelytapa tilanteessa, jossa hampaanpoiston jälkeen limakalvohaavauma ei ole parantunut ennen kahdeksan viikon rajaa MRONJ riskiryhmään kuuluvalla potilaalla.

Tutkimuksissa oli yksi selkeä yhteinen tulos ja näkemys: MRONJ:n paras hoito on ennaltaehkäisy, joka vaatii yhteistyötä antiresorptiivisia tai antiangiogeenisiä lääkkeitä määräävien lääkäreiden ja hammaslääkäreiden välillä. Lääkärin on ohjeistettava/lähetettävä potilas hammaslääkärin tarkastukseen. Hammaslääkärin on hoidettava potilaan hampaisto ja limakalvot infekti- ja infektioriskivapaiksi ennen lääkityksen aloitusta. Lisäksi potilaalle on opetettava hyvä suuhygieniä ja sitä on kontrolloitava lääkityksen aikana. Pyrkimyksenä on välttää invasiiviset toimenpiteet AR

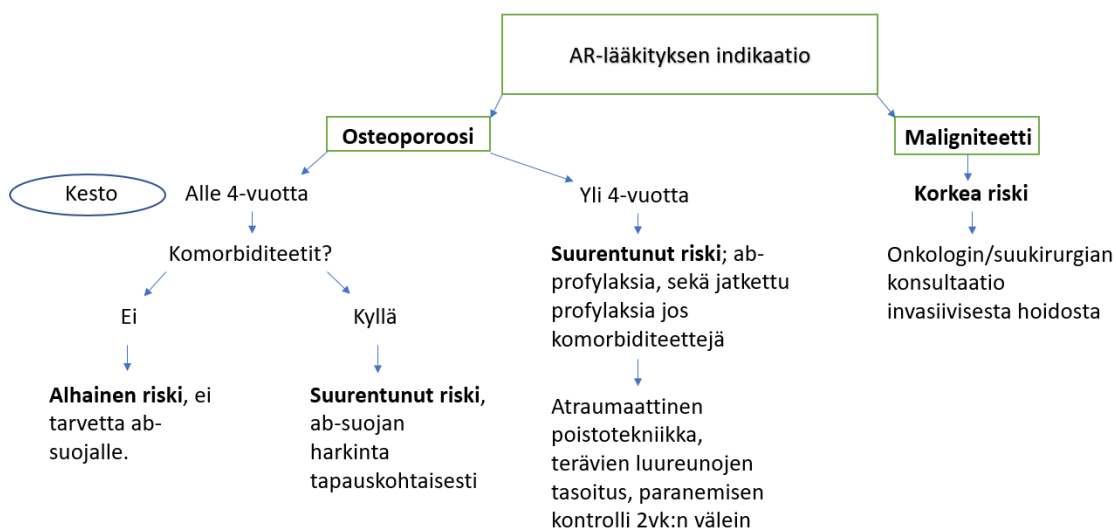
lääkityksen aikana. Suurkirurgisia toimenpiteitä, kuten hampaan poistoja, on kuitenkin suoritettava potilaille jotka saavat tai ovat saaneet AR – lääkitystä. Kirjallisuuskatsauksen perusteella luotiin vuokaavio avustamaan klinikoita potilaan MRONJ – riskinarviossa tällaisissa tapauksissa (**Kuva 4**). Tämä vuokaavio on suunniteltu toimimaan lähinnä muistin tukena. Potilas on silti arvioitava yksittäistapauksena antibioottisuojaan ja poistotekniikan/poiston suorittajan osalta.

Toinen selkeä huomio tutkimuksissa oli, että hampaaseen liittyvä infektio saattaa olla suurempi MRONJ:n aiheuttaja kuin itse hampaan poisto. Tarpeellisia invasiivisia toimenpiteitä ei tule välttää (Kishimoto et al. 2019; Hasegawa et al. 2018). Primaarinen haavansulku mukoperiosteaaliläpällä vaikuttaa olevan hyödyllinen MRONJ riskiä pienentävä tekijä, kun kyseessä on korkean MRONJ riskin potilas. Pienen MRONJ riskin potilailla mukoperiosteaaliläpän indikaatiosta ei ole konsensusta. Kaikissa tapauksissa poistotekniikan tulee olla mahdollisimman atraumaattinen, jotta alveoliluulle aiheutuvaa traumaa vältetään. Terävien alveoliluun reunojen tasoitus on tärkeää, jotta ne eivät vaurioita pehmytkudosta haavan paranemisprosessin aikana eikä sen jälkeen.

Johtopäätöksenä voidaan todeta, että MRONJ:n preoperatiivisessa riskinarvioinnissa potilas tulee huomioida kokonaisuutena. Potilasta ei saa jättää hoitamatta vain siksi, että pelätään MRONJ:n syntyä. Alhaisen MRONJ riskin potilailla ei ole syytä välttää perustoimenpiteitä kuten hampaan poistoja avoterveydenhuollossa. Suuren MRONJ riskin potilailla mm. perioperatiiviset antibiootit, primaarihaavansulku atraumaattisen poiston jälkeen ja erikoishammaslääkärin konsultaatio hoidon suunnitteluvaiheessa tulee ottaa huomioon.

Kuva 4. Kirjallisuuskatsauksen perusteella luotu vuokaavio avustamaan klinikoita MRONJ -riskinarvioissa

Poistohoidon MRONJ – riskitekijöiden arvio



7.Lähdeluettelo

Ali-Erdem et al. Extraction socket healing in rats treated with bisphosphonate: Animal model for bisphosphonate related osteonecrosis of jaws in multiple myeloma patients. *Medicina Oral, Patologia Oral, Cirugia Bucal*, 16 (2011), p. e879

Allen & Burr. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: So many hypotheses, so few data. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67 (2009), p. 61

Almazrooa & Woo. Bisphosphonate and nonbisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review. *Journal of the American Dental Association*, 140 (2009), p. 864-875

Cariolatto et al. Recommendations for the prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review. *The Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 18 (2018), p. 142-152

Baraldi et al. Prevention of bisphosphonates-induced osteonecrosis. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 4 (2007), p. 58-61

Baron, Ferrari & Russell. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone*, 48 (2011), p. 677

Beth-Tasdogan et al. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2017), CD012432

Bi et al. Bisphosphonates cause osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *The American Journal of Pathology*, 177 (2010), p. 280

Boonyapakorn et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: Prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncology*, 44 (2008), p. 857

Campisi et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): Run dental management designs and issues in diagnosis. *Annals of Oncology*, 18 (2007), p.168-172

Chan et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients: prevention and management. *Singapore Medical Journal*, 59 (2018), p. 70-75

Coleman et al. Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 127 (2011), p.429-438

Damm & Jones. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A potential alternative to drug holidays. *General Dentistry*, 61 (2013), p. 33-38

De Souza Faloni et al. Accurate approach in the treatment of oral bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *Journal of Craniofacial Surgery*, 22 (2011), p.2185-2190

Di Fede et al. The dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: New paradigm of primary prevention. *BioMed Research International*, (2018), DOI: 10.1155/2018/2684924

Dickinson et al. Osteonecrosis of the jaw complicating bisphosphonate treatment for bone disease in multiple myeloma: an overview with recommendations for prevention and treatment. *Internal Medicine Journal*, 39 (2009), p. 304-316

Dimopoulos et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Annals of Oncology*, 20 (2009), p. 117

Ficarra et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *Journal of Clinical Periodontology*, 32 (2005), p. 1123

Fleisher, Kontio & Otto. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) – a guide to research (2016). <http://www.maaszt.hu/images/pdf/ARONJ2016.pdf> (19.12.2021)

Giraud, Inoue & Hanahan. An amino-bisphosphonate targets MMP-9-expressing macrophages and angiogenesis to impair cervical carcinogenesis. *Journal of Clinical Investigation*, 114 (2004), p. 623

Gong et al. Skeletal site-specific effects of zoledronate on in vivo bone remodeling and in vitro BMSCs osteogenic activity. *Scientific Reports*, 7 (2017), DOI: 10.1038/srep36129

Grbic et al. The incidence of osteonecrosis of the jaw in patients receiving 5 milligrams of zoledronic acid: Data from the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly clinical trials program. *The Journal of the American Dental Association*, 141 (2010), p.1365-1370

Hasegawa et al. A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ? *Osteoporosis International*, 28 (2017), p.2465-2473

Heufelder et al. Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology*, 117 (2014), p.429-435

Hoff et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *Journal of Bone and Mineral Research*, 23 (2008), p. 826

Hokugo et al. Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. *The Journal of Bone and Mineral Research*, 25 (2010), p. 1337

Janovska. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A severe side effect of bisphosphonate therapy. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 55 (2012), p.111-115

Kikuri et al. Cell-based immunotherapy with mesenchymal stem cells cures bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *The Journal of Bone and Mineral Research*, 25 (2010), p. 1668

Kim. Introduction to osteonecrosis of the femoral head (OFH) and osteonecrosis of the jaw (ONJ).

Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions, 7 (2007), p. 350

Kishimoto, Noguchi & Takaoka. Novel insight into the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Japanese Dental Science Review*, 55 (2019), p. 95-102

Kushner & Alpert. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 19 (2011), p. 302-306

Lacey et al. Bench to bedside: Elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11 (2012), p. 401

Landesberg et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66 (2008), p. 839

Landesberg et al. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1218 (2011), p. 62

Lin. Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. *Bone*, 18 (1996), p. 75

Lo et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68 (2010), p. 243-253

Lodi et al. Tooth Extraction in Patients Taking Intravenous Bisphosphonates: A Preventive Protocol and Case Series. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68 (2010), p. 107-110

Lopez-Jornet et al. Perioperative antibiotic regimen in rats treated with pamidronate plus dexamethasone and subjected to dental extraction: A study of the changes in the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 69 (2011), p. 2488

Marx. Oral and intravenous bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws: History, etiology, prevention, and treatment. Quintessence Publishing, Hanover Park, IL (ed.2) (2011)

Marx. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 61 (2003), p.1115-1117

Marx et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 63 (2005), p. 1567

Matsumoto et al. Primary wound closure after tooth extraction for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients under denosumab. *Clinical Oral Investigations*, 21 (2017), p. 127-134

Montague et al. Differential inhibition of invasion and proliferation by bisphosphonates: Anti-metastatic potential of zoledronic acid in prostate cancer. *European Urology*, 46 (2004), p. 389

Montefusco et al. Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leukemia & Lymphoma*, 49 (2008), p.2156–2162

Mozzati, Arata & Gallesio. Tooth extraction in osteoporotic patients taking oral bisphosphonates. *Osteoporosis International*, 24 (2013), p.1707-1712

Mücke et al. Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic acid – a prospective study over 6 years. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 44 (2016), p. 1689-1693

Nicolatou-Galitis et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 127 (2019), p. 117-135

Otto et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68 (2010), p.1158-1161

Otto et al. Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68 (2010), p.2837-2845

Otto et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treatment Reviews* 69 (2018), p.177-187

Otto et al. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43 (2015), p. 847-854

Owosho et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: an update on the memorial sloan kettering cancer center experience and the role of premedication dental evaluation in prevention. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 125 (2018), p. 440-445

Papapoulos et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27 (2012), p. 694

Poxleitner et al. The prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Deutsches Arzteblatt International*, 114 (2017), p.63-69

Qi et al. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: A meta-analysis of seven randomized controlled trials. *International Journal of Clinical Oncology*, 19 (2014), p.403-410

Reid, Bolland & Grey. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone*, 41 (2007), p.318-320

Reid & Cornish. Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Nature Reviews Rheumatology*, 8 (2012), p. 90

Ripamonti et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Annals of Oncology*, 20 (2009), p. 137

Ristow et al. Is bone turnover of jawbone and its possible over suppression by bisphosphonates of etiologic importance in pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72 (2014), p. 903-910

Roelofs et al. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: Current status. *Clinical Cancer Research*, 12 (2006), p. 6222s-6230s

Rosella et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 6 (2016), p.97-104

Ruggiero et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72 (2014), p.1938-1956

Ruggiero et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67 (2009), p.2

Ruggiero et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Journal of Oncology Practice*, 2 (2006), p.7-14

Russell & Rogers. Bisphosphonates: From the laboratory to the clinic and back again. *Bone*, 25 (1999), p.97

Russell et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: Similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis International*, 19 (2008), p.733

Saad et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Annals of Oncology*, 23 (2012), p. 1341-1347

Santosh Kumar & Ettikan. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws [BRONJ]. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8 (2016), p.198-203

Scagliotti et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: Subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *Journal of Thoracic Oncology*, 7 (2012), p.1823-1829

Schiegnitz et al. Bisphosphonat-assoziierte kiefernekrose (BP-ONJ) und andere medikamenten-assoziierte kiefernekrosen (2012). https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-091l_S3_Antiresorptiva-assoziierte-Kiefernekrosen-AR-ONJ_2018-12.pdf (19.12.2021)

Schubert et al. The saxon bisphosphonate register - therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncology*, 48 (2012), p.349-354

Sim et al. Declining incidence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100 (2015), p.3887-3893

Tsao et al. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 71 (2013), p. 1360-1366

Vahtsevanos et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Clinical Oncology*, 27 (2009), p.5356-5362

Yamashita & McCauley. Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 12 (2012), p. 233

Yamazaki, Takahashi & Bessho. Recent clinical evidence in bisphosphonate-related osteomyelitis of the jaw: Focus on risk, prevention and treatment. *Reviews on Recent Clinical Trials*, 9 (2014), p.37-52

Yoneda et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position paper 2017 of the Japanese allied committee on osteonecrosis of the jaw. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 35 (2017), p.6-19

Yoneda et. al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Position paper from the Allied task force committee of Japanese society for bone and mineral research, Japan osteoporosis society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 28 (2010), p.365-383

Yuan et al. Histologic analysis of medication-related osteonecrosis of the jaw compared with antiresorptive-exposed bone and other infectious, inflammatory, and necrotic jaw diseases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 129 (2020), p.133-140

Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. Best practice guidance (2009).

[http://www.hscbusiness.hscni.net/pdf/HSC \(SQSD\) 54 09 Osteonecrosis associated with Bisphosphonate usage DOC FINAL Version 23 July 2009.pdf](http://www.hscbusiness.hscni.net/pdf/HSC_(SQSD)_54_09_Osteonecrosis_associated_with_Bisphosphonate_usage_DOC_FINAL_Version_23_July_2009.pdf) (19.12.2021)

Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. Oral health management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (2017). <http://www.sdcep.org.uk/wp-content/uploads/2017/04/SDCEP-Oral-Health-Management-of-Patients-at-Risk-of-MRONJ-Guidance-full.pdf> (19.12.2021)