

# **BISFOSFONAATTIEN AIHEUTTAMA**

# **LEUKOJEN OSTEONEKROOSI**

Karoliina Kestilä  
Bisfosfonaattien aiheuttama leukojen osteonekroosi  
Suun terveydenhuollon tutkimusyksikkö / suu- ja leukakirurgian osasto  
Oulun Yliopisto  
04/2016  
ohjaaja Leena Ylikontiola

TIIVISTELMÄ

Kestilä, Karoliina: Bisfosfonaattien aiheuttama  
leukojen osteonekroosi  
Syventävien opintojen tutkielma: 51 sivua, 0 liitettä

---

Bisfosfonaattien aiheuttama leukojen osteonekroosi eli BRONJ raportoitiin kirjallisuudessa ensimmäisen kerran vuonna 2003. Se on luun resorptiota estävien lääkkeiden, bisfosfonaattien ja denosumabin käyttöön liittyvä harvinainen haittavaikutus ja ilmenee elimistössä ainoastaan leukojen alueella. Tilan määritelmänä on, että potilaan suun limakalvojen alueella on ollut paljastuneen luun alue vähintään kahdeksan viikon ajan eikä potilas ole saanut leukojen alueen sädehoitoa. Usein BRONJ:a edeltää jokin dentoalveolaarinen kirurginen toimenpide, kuten hampaan poisto. BRONJ:n riski on suurempi suonensisäisesti annosteltavilla bisfosfonaateilla kuin suun kautta annosteltavilla valmisteilla.

Tutkimuksen tarkoituksena oli kerätä tietoa Oulun yliopistollisen sairaalan (OYS) Hammas- ja suusairauksien poliklinikalla vuosina 2003–2014 diagnosoiduista ja hoidetuista bisfosfonaattien aiheuttamasta leukojen osteonekroosista kärsivistä potilaista. Tavoitteena oli tutkia potilaiden hoitolinjoja, käyntimääriä ja tautitilan syntyyn mahdollisesti vaikuttaneita riskitekijöitä. Tiedot kerättiin OYS:n potilastietoarkistosta. Aineiston potilaat olivat 1.1.2003–31.12.2014 aikavälillä kaikki diagnoosikoodilla M87.1 Lääkeaineen aiheuttama luukuolio Hammas- ja suusairauksien klinikalla hoidetut potilaat. Aineistosta suljettiin pois tuolla diagnoosikoodilla hoidetut, negatiivisiksi epäilyiksi osoittautuneet potilaat.

Yhteensä potilaita oli 43, joista naisia 18 ja miehiä 25. Suurin osa sairastuneista oli saanut lääkityksen suonensisäisesti. Potilaista vain 35 %:lla osteonekroosin puhkeamista edelsi dentoalveolaarikirurginen toimenpide. Lähes kaikilla potilailla oli ainakin yksi osteonekroosin riskiä lisäävä systeeminen riskitekijä, kuten diabetes tai saatu sytostaattilääkitys. Useimmat potilaat saivat hoidon aikana antibioottilääkitystä ja lähes kaikki potilaat määrättiin purskuttelemaan antimikrobisella suuhuuhteella, kuten klooriheksidiinillä. Potilaita hoidettiin sekä kirurgisesti että konservatiivisesti. Kirurgisesti hoidetuilla oli enemmän käyntejä hammas- ja suusairauksien poliklinikalla kuin konservatiivisesti hoidetuilla potilailla. Potilaista parantui seuranta-aikana varmuudella 33 %. Kaikkien parantuneiden potilaiden luustolääkitys tauotettiin hoidon ajaksi. Osa potilaista menehtyi seurannan aikana, osan hoito jatkui muualla ja osan seuranta ja hoito jatkuu Hammas- ja suusairauksien klinikalla edelleen.

# Sisältö

<b>1</b>	<b>Johdanto</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Mikä on BRONJ</b> .....	<b>2</b>
2.1	Bisfosfonaatit .....	3
2.2	Patogeneesi .....	4
2.2.1	<i>Luun remodellaatio</i> .....	4
2.2.2	<i>Bisfosfonaattien vaikutusmekanismi</i> .....	4
2.2.3	<i>Denosumabi</i> .....	6
2.2.4	<i>Patogeneesin mekanismit</i> .....	7
2.3	Oireet ja diagnoosi .....	9
2.4	Riskitekijät .....	12
2.5	Histopatologia .....	14
2.6	Laboratoriotestit .....	16
2.7	Differentiaali diagnostiikka .....	16
<b>3</b>	<b>Hoitolinjat ja prognoosi</b> .....	<b>18</b>
3.1	Konservatiivinen hoito .....	18
3.2	Kirurginen hoito .....	19
<b>4</b>	<b>Preventio</b> .....	<b>22</b>
4.1	Syöpäpotilaat .....	22
4.2	Osteoporoosipotilaat .....	23
4.3	Lääkityksen aloittamisen jälkeen .....	23
<b>5</b>	<b>Protokolla</b> .....	<b>25</b>
<b>6</b>	<b>yhteenveto</b> .....	<b>26</b>
<b>7</b>	<b>Tutkimuksen toteutus</b> .....	<b>29</b>
7.1	Johdanto .....	29
7.2	Tutkimuksen aineisto .....	29
7.3	Tutkimuksen tulokset .....	31
7.3.1	<i>Potilaiden perustiedot</i> .....	31
7.3.2	<i>Tiedot lääkityksestä ja perussairaudesta</i> .....	31
7.3.3	<i>Dentoalveolaarikirurgian yhteys osteonekroosiin</i> .....	32
7.3.4	<i>Muut riskitekijät</i> .....	33
7.3.5	<i>Leesioiden sijainti ja lääkityksen tauotus</i> .....	35
7.3.6	<i>Desinfiointien suuhuuhteiden ja antibioottien käyttö</i> .....	35
7.3.7	<i>Potilaiden käynnit hammas- ja suusairauksien klinikalla</i> .....	36
7.3.8	<i>Seuranta</i> .....	38
7.3.9	<i>Potilaiden parantuminen</i> .....	39

7.4	Pohdinta .....	41
<b>8</b>	<b>Lähteet .....</b>	<b>47</b>

## 1 JOHDANTO

Bisfosfonaatit ovat lääkeaineryhmä, jota käytetään luun tiheyttä vähentävien sairauksien hoitoon. Näitä sairauksia ovat osteoporoosi, syöpien, lähinnä rinta- ja eturauhassyövän sekä multippelin myelooman, luustometastaasit sekä Pagetin tauti. Denosumabi on myös näihin sairauksiin käytettävä luuston tiheyden vähenemistä estävä lääke. Bisfosfonaatit vaikuttavat erilaisilla solunsisäisillä mekanismeilla estäen luuta hajottavien osteoklastisolujen toimintaa tai aiheuttamalla niiden ohjelmoidun solukuoleman, apoptoosin. Denosumabi estää osteoklastien esiasteiden muuttumisen toimiviksi osteoklastisoluiksi. Näiden lääkkeiden käyttöön liittyy harvinainen haittavaikutus, leukojen alueen osteonekroosi. Sen määritelmänä on, että potilaan suun limakalvojen alueella on ollut paljastuneen luun alue vähintään kahdeksan viikon ajan eikä potilas ole saanut leukojen alueen sädehoitoa. Bisfosfonaatit ja denosumabi aiheuttavat tätä tilaa elimistössä ainoastaan leukojen alueella. Taudin merkittäviä riskitekijöinä on bisfosfonaatti- tai denosumabihoidon lisäksi glukokortikoidilääkitys, tupakointi, diabetes ja dentoalveolaariset kirurgiset toimenpiteet. Tämän vuoksi esimerkiksi hampaan poistoja ei suositella tehtäväksi, mikäli potilas on saanut suonensisäistä bisfosfonaattihoitoa. Taudin patogeneesiä ei vielä ymmärretä täysin, vaikka aiheesta on esitetty useita eri teorioita. Tilaa voidaan hoitaa joko konservatiivisesti tai kirurgisesti taudin vakavuusasteesta riippuen. Koska tauti on hankalahoitoinen, sen ennaltaehkäisy on tärkeää. Ennaltaehkäisyyn kuuluu huolelliset hammastarkastukset sekä tarvittavan korjaavan- ja kirurgisen hoidon suorittaminen ennen lääkityksen aloittamista, etenkin jos kyseessä on suonensisäinen antotapa.

## 2 MIKÄ ON BRONJ

BRONJ eli bisfosfonaatteihin assosioitunut leuan osteonekroosi on bisfosfonaattihoitoon liittyvä vakava komplikaatio, johon liittyy nekroottisen ylä- tai alaleuan luun paljastuminen suuontelon alueella. Viime vuosisadan aikana leukojen osteonekroosi on yhdistetty lähinnä potilaisiin, jotka ovat saaneet sädehoitoa pään ja kaulan alueelle (Khan ym. 2009). Ensimmäiset raportoinnit bisfosfonaattien ja leukojen osteonekroosin yhteydestä tehtiin vuonna 2003.

Bisfosfonaatteihin liittyvästä leukojen osteonekroosista on kirjallisuudessa käytössä useita eri termejä ja lyhennelmiä. BRONJ eli bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw on yleisesti käytössä ja sitä käytetään myös tässä tutkielmassa. Kirjallisuudessa on käytössä myös lyhenne BONJ, josta sanaan related viittaava R-kirjain on jätetty pois. Myös lyhenne ONJ, osteonecrosis on the jaw, leukojen osteonekroosi, on käytössä kirjallisuudessa, mutta se kuvaa vain leukojen alueen osteonekroosia ja termi jättää nekroosiin johtaneen syyn avoimeksi.

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons suosittaa tällä hetkellä käyttämään termiä medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), eli lääkitykseen liittyvä leukojen osteonekroosi (Khan ym. 2015). Termiin sisältyy siten muidenkin lääkkeiden kuin bisfosfonaattien aiheuttamat leukojen osteonekroositapaukset. Tällaisia lääkkeitä ovat muut antiresorptiiviset lääkkeaineet, kuten denosumabi, sekä antiangiogeeniset lääkkeaineet (Ruggiero ym. 2014). Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw (BANJ) on harvemmin käytössä kirjallisuudessa kuin yllä luetellut termit. Sädehoidosta johtuvasta osteoradionekroosista käytettävä lyhenne kirjallisuudessa on ORN.

Tarkkaa epidemiologista dataa aiheesta ei vielä ole saatavilla, mutta i.v. bisfosfonaateilla BRONJ:n insidenssin arvellaan olevan 0,8–12 % (Lam ym. 2007). Khan ym. (2009) ovat arvioineet insidenssin olevan 1–12 % suuriannoksisia i.v. bisfosfonaatteja saavilla syöpäpotilailla. Vuonna 2011 suonensisäisiä bisfosfonaatteja saavilla syöpäpotilailla leukojen osteonekroosin insidenssin arvioitiin olevan 1–15 % (Khan ym. 2011). Vuonna 2015 julkaistussa review-artikkelissa syöpää sairastavien, i.v.-bisfosfonaateilla hoidettavien potilaiden leukojen osteonekroosin insidenssin todettiin vaihtelevan 0–12 222 tapaukseen 100 000 potilasvuotta kohden (Khan ym. 2015).

Osteoporoottisessa väestössä bisfosfonaatteihin assosioituvan osteonekroosin insidenssi vaihtelee välillä  $<1/100\ 000$ – $40/100\ 000$  tapausta altistusvuotta kohden (Khan ym. 2009, Khan ym. 2011). Vuonna 2015 julkaistussa review-artikkelissa insidenssi bisfosfonaatteja saavien osteoporoosipotilaiden leukojen osteonekroosille arvioitiin välille 0,001 %– 0,15 % yhtä altistusvuotta kohden, mikä on marginaalisesti suurempi kuin normaaliväestöllä ( $<0,001\%$ ) (Khan ym. 2015). Tulokset vaihtelevat tutkimuksesta ja tutkimusasetelmasta riippuen.

Kaikista BRONJ-tapauksista vain n. 4–5 % arvioidaan olevan suun kautta bisfosfonaatteja saavilla, lähinnä osteoporoosia ja muita metabolisia luuston sairauksia sairastavilla potilailla, suurin osa tapauksista on täten suuriannoksisia suonensisäisiä bisfosfonaatteja saavilla potilailla (Khan ym. 2009). Kuitenkin suun kautta bisfosfonaatteja saavien potilaiden määrä on niin suuri, että pienelläkin insidenssillä voi täten olla merkitystä ja aihe vaatii lisätutkimuksia (Khan ym. 2009).

## 2.1 Bisfosfonaatit

Bisfosfonaatteja käytetään osteopenisiin (luun tiheyttä vähentäviin) sairauksiin, koska ne sitoutuvat hyvin luuhun ja häiritsevät osteoklastien toimintaa ja hidastavat siten luun hajoamista ja uudelleenmuotoutumista (Lam ym. 2007). Osteopenisia sairauksia, joiden hoitoon bisfosfonaatteja käytetään, ovat multippeliin myeloomaan, rintasyöpään ja eturauhassyöpään liittyvät luumetastaasit, osteoporoosi ja Pagetin tauti. Lapsilla bisfosfonaatteja käytetään osteogenesis imperfektan, idiopaattisen juveniilin osteoporoosin sekä juveniiliin nivelreumaan potilailla, jotka saavat suuria määriä kortikosteroideja tai metotreksaattia (Lam ym. 2007).

Kemialliselta rakenteeltaan bisfosfonaatit ovat epäorgaanisen pyrofosfaatin johdannaisia, joissa kaksi fosfaattia on liittynyt toisiinsa esterisidoksella. Eri bisfosfonaattien kemiallinen perusrakenne on samanlainen: keskellä sijaitsevaan hiiliatomiin on sitoutunut esterisidoksella kaksi fosfaattia, joiden avulla bisfosfonaattimolekyylä sitoutuu hydroksiapatiittiin luussa (Russel 2006). Juuri tähän P-C-P –sidokseen perustuu bisfosfonaattien kyky estää luun resorptiota, fosfaattien samanlainen sitoutuminen esimerkiksi typpiin ei saa aikaan resorptiota inhiboivaa vaikutusta (Russel 2006).

Lähes kaikissa bisfosfonaateissa keskushiileen on sitoutunut hydroksyyliiryhmä ( $R_1$ -asemassa), joka lisää kalsiumin sitoutumista bisfosfonaattiin. Viimeinen hiileen sitoutunut osa ( $R_2$ -asemassa) määrää molekyylin kyvyn estää luun resorptiota. (Russel 2006)  $R_2$ -ketjun kemiallisen rakenteen perusteella bisfosfonaatit jaotellaan tyypeä sisältäviin ja tyypeä sisältämättömiin valmisteisiin. Tyypeä sisältävien bisfosfonaattien antiresorptiivinen teho on suurempi kuin tyypeä sisältämättömien. (Sinigaglia ym. 2007)

## **2.2 Patogeneesi**

Patogeneesillä tarkoitetaan käsitystä sairauden synnystä ja kehityksestä. Jotta voi ymmärtää bisfosfonaattien aiheuttaman osteonekroosin patogeneesiä, tulee ymmärtää luun remodellaatio ja bisfosfonaattien sekä toisen luun tiheyden vähenemistä estävän lääkkeen, denosumabin toimintamekanismia.

### **2.2.1 Luun remodellaatio**

Luun uudelleenmuotoutuminen (remodelling) tarkoittaa prosessia, jossa osteoklastit hajottavat luuta ja osteoblastit muodostavat sitä lisää. Osteoklastit hajottavat luuta erittämällä protoneita luun puoleiselle pinnalleen, mikä saa aikaan luun pääasiallisen epäorgaanisen aineen, hydroksiapatiitin, liukenemisen. Luun orgaanisen matriksin hajottamisesta vastaavat osteoklastien erittämät proteaasit. (Florencio-Silva ym. 2015)

Luun muodostuminen tapahtuu kaksivaiheisesti, ensin muodostuu orgaaninen matriksi, minkä jälkeen se mineralisoituu. Ensimmäisessä vaiheessa osteoblastit erittävät kollageenia, lähinnä tyypin I kollageenia, ei-kollageeniproteiineja sekä proteoglykaaneja, jotka muodostavat orgaanisen matriksin (Florencio-Silva ym. 2015). Tämän jälkeen osteoblastit vapauttavat vesikkeleitä muodostuneeseen orgaaniseen matriksiin ja vesikkelit sitoutuvat matriksiin. Vesikkeleiden sisällä kalsium- ja fosfaatti-ionit muodostavat hydroksiapatiittikiteitä. Vesikkelit hajoavat ja hydroksiapatiitti leviää ympäröivään matriksiin (Florencio-Silva ym. 2015).

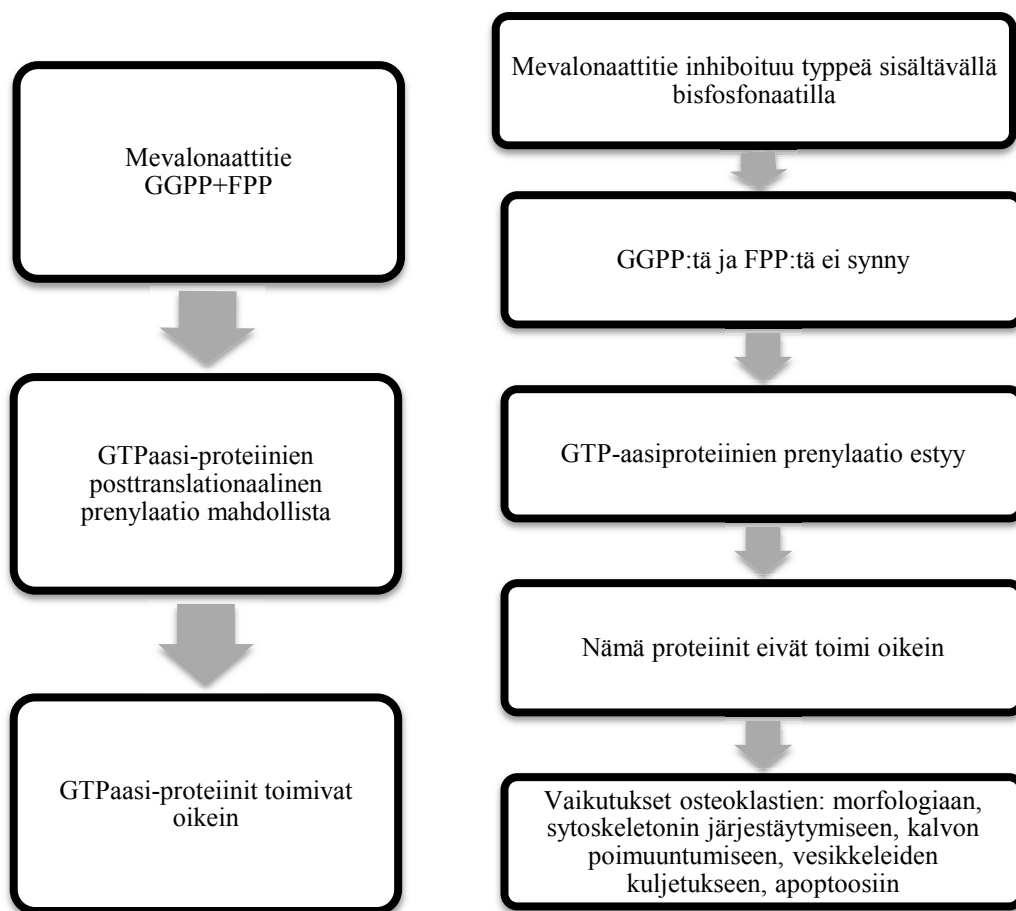
### **2.2.2 Bisfosfonaattien vaikutusmekanismi**

Osteoklastien resorboidessa luuta bisfosfonaatteja joutuu osteoklastien sisään endosytoosin avulla muiden resorptiotuotteiden lisäksi (Thompson ym. 2006). Tyypeä sisältävät



bisfosfonaatit vaikuttavat inhiboimalla osteoklastien mevalonaattitietä. Mevalonaattitie on biosynteettinen reitti, jonka lopputuotteena ovat mm. kolesteroli, muut steroidit sekä geranylgeranyldisfosfaatti (GGPP) ja farnesylylidisfosfaatti (FPP) (Russel ym. 1999). GGPP ja FPP ovat tärkeitä pienten GTPaasi-proteiinien (mm. Ras, Rho ja Rac) posttranslationalisessa prenylaatioissa. Mevalonaattitien inhiboitumisen vuoksi GGPP ja FPP puuttuvat, mikä aiheuttaa GTPaasi-proteiinien prenylaation estymisen, eivätkä nämä proteiinit toimi oikein (Russel ym. 1999). Tällä on vaikutuksia osteoklastin morfologiaan, sytoskeletonin järjestäytymiseen, kalvon poimuuntumiseen, vesikkelien kuljetukseen sekä apoptoosiin. (Russel ym. 1999, Fisher ym. 1999.)

**Kuvio 1.** Typeä sisältävien bisfosfonaattien vaikutusmekanismi



Typeä sisältämättömät bisfosfonaatit metaboloidaan osteoklasteissa adensiinitrifosfaatin (ATP) liukenemattomiksi  $\beta,\gamma$ -metyleeni-analogeiksi, AppCp-nukleotideiksi. Näiden kertyminen osteoklasteihin vaikuttaa todennäköisesti niiden toimintaan ja indusoi apoptoosia (Russel ym. 1999).

Sekä tyypeä sisältävät että tyypeä sisältämättömät bisfosfonaatit indusoivat viljelytutkimuksissa osteoklastien solukuoleman (Abe ym. 2012). Bisfosfonaatit saattavat myös ehkäistä osteoklastien toimintaa johtamalla niiden apoptoosiin (Lam ym. 2007).

**Kuvio 2.** Tyypeä sisältämättömien bisfosfonaattien vaikutusmekanismi



Bisfosfonaateilla on tutkittu olevan vaikutuksia myös luuta muodostaviin osteoblasteihin. Ne saattavat stimuloida osteoblastien proliferaatiota ja inhiboida osteosyyttien ja osteoblastien apoptoosia (Maruotti ym. 2012). Aihe vaatii kuitenkin lisätutkimuksia (Maruotti ym. 2012).

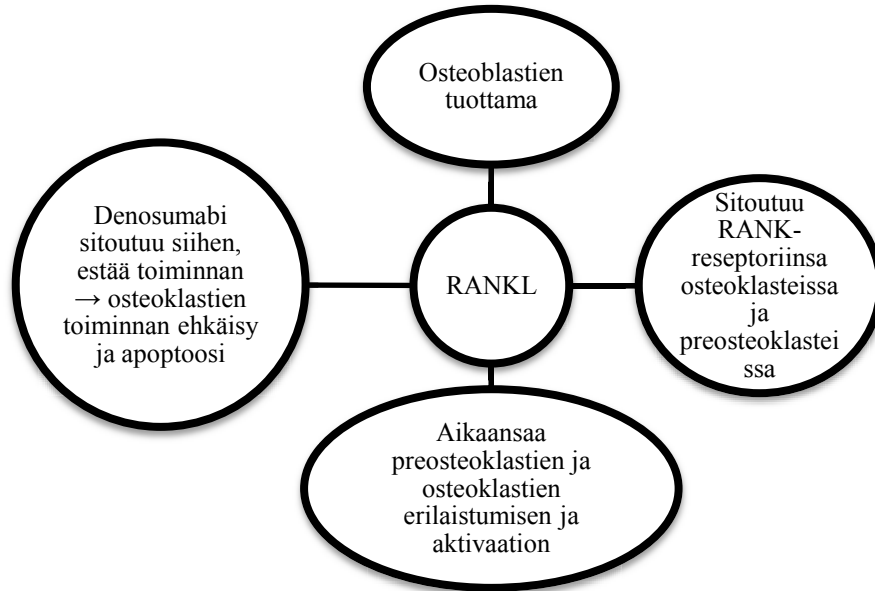
### 2.2.3 Denosumabi

RANKL (reseptor aktivator of nuclear factor kappa b ligandi) on proteiini, joka vaikuttaa osteoklastien aktiivisuuteen. Se on osteoblastien tuottama ja se sitoutuu reseptoriinsa (RANK) osteoklasteissa ja preosteoklasteissa. RANKL saa aikaan osteoklastien ja preosteoklastien erilaistumisen ja aktivaation (Suresh ym. 2015). Osteoprotegeriini on RANKL:n luonnollinen vastavaikuttaja sitoutuen siihen ja estäen sen toiminnan. Postmenopausaalisilla naisilla osteoprotegeriinin määrä laskee ja RANKL:n nousee estrogeenin puutteen myötä, mikä johtaa luukatoon (Suresh ym. 2015).

Denosumabi on uusi antiresorptiivinen lääkeaine. Se on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu RANKL:n ja estää preosteoklastien maturaation ja erilaistumisen sekä indusoi osteoklastien apoptoosin. Täten luun resorptio hidastuu (Boquete-Castro ym. 2015). Denosumabia voidaan käyttää osteoporoosin, kasvainten luumetastaasien, luun jättisoluumoreiden sekä hyperkalsemian hoidossa. (Suresh ym. 2015). Denosumabin antiresorptiivinen teho on todettu yhtä hyväksi tai jopa paremmaksi kuin bisfosfonaattien (Boquete-Castro ym. 2015).

Denosumabi on yhdistetty leukojen osteonekroosin kehittymiseen. Denosumabia saavien syöpäpotilaiden riski saada leukojen osteonekroosi on verrattavissa zoledronaattia saavien potilaiden BRONJ:n riskiin (Ruggiero ym. 2014). Matala-annoksista denosumabi-hoitoa

saavien riski leukojen osteonekroosiin on hyvin matala, mutta se on olemassa (Ruggiero ym. 2014).



**Kuvio 3.** RANKL:n toiminta

#### 2.2.4 Patogeneesin mekanismit

Leukojen osteonekroosi voi johtua siitä, että luu ei pysty vastaamaan lisääntyneen remodelaation ja korjautumisen tarpeeseen, joka luussa on syntynyt fysiologisen stressin (pureskelun), hampaan poiston, proteesin aiheuttamaan ärsytyksen tai hampaan infektoitumisen vuoksi (Lam ym. 2007). Luun turnoverin estymiseen BRONJ:n aiheuttajana viittaa myös se, että siihen sairastuneet käyttävät antiresorptiivisia lääkkeitä ja se että suuremmilla antiresorptiivisten lääkkeiden annostuksella sairastumisen riski on suurempi. (Khan ym. 2015). Toisaalta alhaista luun turnovera ei nähdä tunnusomaisesti BRONJ-potilaiden vahingoittuneissa kudoksissa (Khan ym. 2015). Leukojen osteonekroosia ei ole myöskään raportoitu tavattavan muissa tiloissa, joihin liittyy alentunut luun turnover (Khan ym. 2015). On myös saatu tuloksia, joiden mukaan leukojen alueen luun turnover ei ole matalampaa kuin muualla elimistössä ja että bisfosfonaatit eivät vähennä turnovera leukojen alueella enemmän kuin muualla elimistössä (Ristow ym. 2014). Täten on epätodennäköistä että luun turnoverin liiallinen estyminen on BRONJ:n syy (Ristow ym. 2014). Aiheesta vaaditaan kuitenkin lisää tutkimustuloksia.

Bisfosfonaattien antiangiogeneettiset ominaisuudet ovat myös hyvin tunnettuja ja ne voivat olla edesauttamassa osteonekroosin synnyssä (Lam ym. 2007, Khan ym. 2015). Toisaalta muiden antiangiogeenisten aineiden, kuten multippelin myelooman hoidossa käytetyn talidomidin, ei ole osoitettu olevan myötävaikuttavana tekijänä osteonekroosin synnyssä (Khan ym. 2009). BRONJ:ia on kuitenkin raportoitu syöpäpotilailla, joita on hoidettu antiangiogeneettisillä valmisteilla, kuten sunitinibillä. Näissä tapauksissa on kuitenkin otettava huomioon, että potilailla on ollut muitakin riskitekijöitä BRONJ:n kehittymiselle (Khan ym. 2015).

Denosumabilla ei ole todettu olevan antiangiogeneettisiä ominaisuuksia (Khan ym. 2015). Suurimmassa osassa histologisista tutkimuksista, joita on tehty denosumabin aiheuttamasta leukojen osteonekroosista, histologisten näytteiden verisuonituksen on raportoitu olevan normaali (Khan ym. 2015). Myöskään eläimillä tehdyt tutkimukset eivät tue verisuonituksen volyymin vähenemistä bisfosfonaattihoidon yhteydessä (Khan ym. 2015). Bisfosfonaattien aiheuttaman leukojen osteonekroosin syyksi on ehdotettu remodellaation heikkenemisen ja luun sisäisen verenkierron heikkenemisen yhteisvaikutusta (Lam ym. 2007).

Myös suun bakteeriympäristöllä on oletettavasti vaikutusta siihen, että bisfosfonaattien aiheuttamaa osteonekroosia esiintyy juuri leukaluissa (Lam ym. 2007). Edelleen epäselvää on se, tuleeko luun nekroosi ennen infektiota vai infektion jälkeen (Khan ym. 2015). Koska hammasperäiset sairaudet ovat tunnettu BRONJ:n riskitekijä, infektio ja inflammaatio voidaan yhdistää BRONJ:n patogeeniseen prosessiin (Khan ym. 2015). Nekroottisilta alueilta otetuissa histologisissa näytteissä näkyy usein bakteereja (Marx ym. 2012). Bakteerien tiedetään stimuloivan luun resorptiota, joten mikrobit saattavat olla suoraan nekroosiin myötävaikuttava tekijä (Khan ym. 2015). Lisäksi hammasperäinen sairaus tai trauma sekä bisfosfonaattien vaikutus suun alueen keratinosyyttien proliferaatioon ja elinkykyisyyteen saattavat heikentää oraalimukoosan yhtenäisyyttä. Tämä saattaa johtaa infektion riskin lisääntymiseen (Khan ym. 2015).

Actinomyces-bakteerilajien edustajat ovat suun normaaliflooraan kuuluvia bakteereja (Ceulaer ym. 2014). BRONJ:n vahingoittamilta alueilta kerätyistä luunäytteistä löytyi Actinomyces-kolonisaatioita, joissa oli merkkejä invasoitumisesta ja reaktiivisesta kudosinflammaatiosta, kirjallisuudesta 73,2 %:ssa tapauksista (Ceualer ym. 2014). Joissakin tutkimuksissa Actinomyces-kolonisaatioita löytyi 100 %:ssa tutkituista näytteistä (Ceualer ym. 2014). Näiden lukujen arvellaan olevan jopa aliestimoituja (Ceulaer ym. 2014).

Sitä, että BRONJ olisi bisfosfonaattien indusoima Actinomyces-infektion aiheuttama osteomyeliitti, tukee Ceulaerin ja muiden mukaan seuraavat seikat: 1) lähes kaikissa BRONJ-leesioissa on havaittavissa Actinomycesten läsnäolo sekä merkit osteomyeliitistä, 2) Actinomyces-osteomyeliitin ja BRONJ:n lähes identtiseksi raportoitu histomorfologia, vaikkakin BRONJ:a on raportoitu myös ilman inflammaatiota 3)BRONJ:a edeltää lähes aina oraaliepiteelin häiriintyminen, 4) BRONJ:a esiintyy vain suun epiteelin kanssa läheisessä yhteydessä olevissa luissa ja 5) BRONJ-leesiot näyttävät vastaavan suotuisasti pitkäkestoiseen antibioottihoitoon, joka tehoaa myös Actinomyces-lajeihin (Ceulaer ym. 2014).

Edelleenkin tiedetään, aiheuttavatko Actinomyces-bakteerit BRONJ:n vai kolonisoituvatko ne BRONJ:n vahingoittamille alueille ja aiheuttavat sekundäärisen infektion (Ceulaer ym. 2014). Teorian on, että bisfosfonaatit mahdollistaisivat Actinomycesten invaasion ja kolonisoitumisen limakalvon suojausmekanismien häiriintyessä ja tämä johtaisi osteomyeliitin kehittymiseen (Ceulaer ym. 2014). Bisfosfonaattihoito saattaa saada aikaan sen, että luu on alttiimpi infektioille (Ceulaer ym. 2014).

On myös esitetty, että bisfosfonaateilla olisi toksista vaikutusta oraaliepiteeliin, joka sijaitsee alueella, jossa alla olevan luun bisfosfonaattikonsentraatio on suuri (Khan ym. 2009). Toksisen vaikutuksen vuoksi epiteeli ei pääsisi paranemaan esimerkiksi hampaan poiston jälkeen. Tälle teorialle on saatu tukea tapauksesta, jossa potilas sai kontaktistomatiitin imeskelyään bisfosfonaattitabletteja (Khan ym. 2009).

Kuitenkaan samalla tavalla hoidetuista, lääkityistä ja samanlaista sairautta sairastavista potilaista kaikki eivät saa bisfosfonaattien aiheuttamaa leukojen osteonekroosia. Täten farmakogenetiikka voi vaikuttaa BRONJ:n riskin kehittymiseen (Khan ym. 2015). Tiettyjä entsyymejä koodaavien geenien polymorfismi voi altistaa BRONJ:n kehittymiselle (Khan ym. 2015). Aihe vaatii vielä lisätutkimuksia. Lisää tutkimustuloksia tarvitaan edelleen patogeneesin ymmärtämistä varten. (Khan ym. 2009.)

### **2.3 Oireet ja diagnoosi**

Amerikan suu- ja leukakirurgien yhdistyksen (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, AAOMS) määritelmän mukaan potilaalla voidaan katsoa olevan bisfosfonaateista johtuva leukojen osteonekroosi, jos heitä hoidetaan tai on aiemmin hoidettu

bisfosfonaateilla ja suun ja leukojen alueella on ollut paljastuneen luun alue vähintään kahdeksan viikkoa eikä alueelle ole annettu sädehoitoa (Lam ym. 2007). Jos paljastuneen luun alue on ollut suussa alle kahdeksan viikkoa, tapaus otetaan seurantaan pehmytkudospeiton muodostumisen varmistamista varten ja tapaus kirjataan leukojen osteonekroosiepäilyinä (Khan ym. 2008). Diagnoosia varten ei tarvita histopatologisia näytteitä tai röntgenkuvia, vaan pelkkä kliininen oirekuva sekä potilashistoria riittävät diagnoosin tekemiseen. (Khan ym. 2009, Khan ym. 2015).

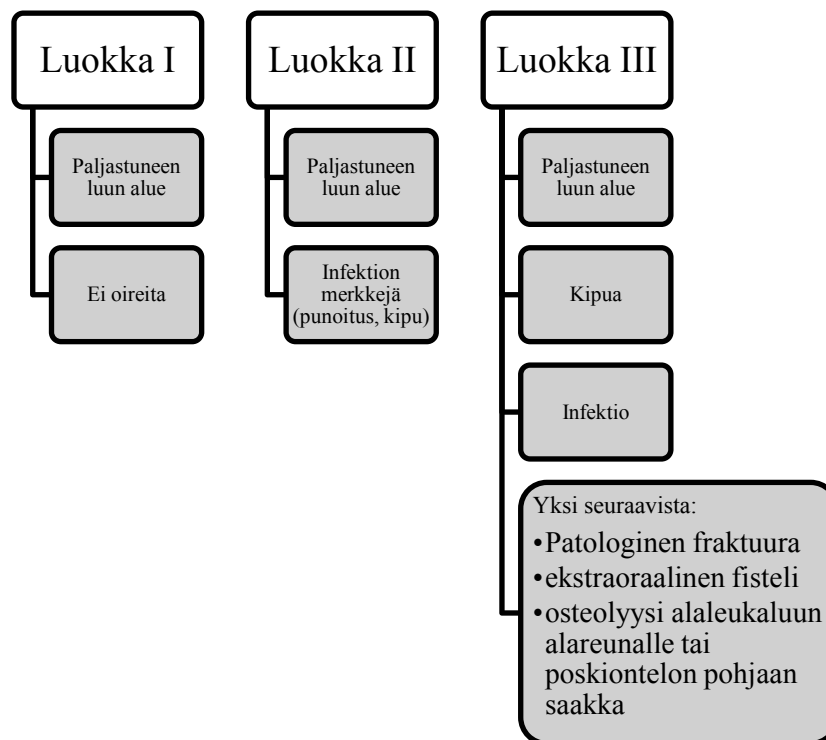
Bisfosfonaattihoidon komplikaatiot suussa voivat ilmetä huonona haavan paranemisena sekä spontaanina suun sisäisen pehmytkudoksen rikkoutumisena, joka johtaa luun paljastumiseen ja luun nekrotisoitumiseen suun ja leukojen alueella (Lam ym. 2007). Näitä komplikaatioita esiintyy yleisemmin alaleuan alueella, mutta niitä voidaan havaita myös yläleuassa. (Lam ym. 2007). Koska luukorteksin verenkierto tulee periostista, paljastuneen luun alue kertoo alla olevan luun nekroottisuudesta (Khan ym. 2009). Nekroottiset alueet voivat infektoitua sekundäärisesti ja niihin voi tulla pehmytkudosturvotusta ja inflammaatiota. Vakavampia komplikaatioita, kuten ekstra- tai intraoraalisia fisteleitä ja murtumia voi myös esiintyä. (Khan ym. 2009). Fistelit saattavat kehittyä siten, että nekroottinen luu infektoituu sekundäärisesti (Khan ym. 2015).

Paljastuneen luun alueet voivat pysyä oireettomina pitkiäkin aikoja. Yleensä leesiot alkavat oireilla kun niitä ympäröivät kudokset tulehtuvat (Khan ym. 2015). Tällaisia oireita ovat kipu, hampaiden liikkuvuus, limakalvon turvotus, punoitus, haavautuminen, epämiellyttävät tuntemukset, kuten pistely tai polttelu, tai jopa aluetta vastaavan trigeminus-hermon haaran tunnottomuus (Khan ym. 2015). Koska hermoverisuoni-kimput saattavat joutua puristuksiin ympäröivän inflammaation vuoksi, alueella voi esiintyä muuttuneita tuntemuksia. Oireita saattaa esiintyä myös ennen kuin nekroottinen alue on kliinisesti havaittavissa. (Khan ym. 2015) Jos potilaalla on nekroottisen luun alue yläleuassa, hänelle saattaa kehittyä krooninen poskiontelon tulehdus, johon voi liittyä oroantraalinen fisteli (Khan ym. 2015).

BRONJ-potilaiden leukojen panoraamaröntgenkuvissa tai CT-kuvissa voidaan nähdä lamina duran sklerotisoitumista yksittäisten hampaiden ympärillä, skleroottista luuta mylohyoideaaliharjun päällä, parodontaaliligamentin laajenemista sekä laikukkaita luualueita etenkin molaari- ja premolaarialueilla (Khan ym. 2009). Nämä piirteet eivät kuitenkaan ole spesifejä bisfosfonaateista aiheutuvan leukojen osteonekroosin diagnosoimiseksi, koska ne ovat niin moninaisia (Khan ym. 2009).



**Kuvio 4.** Leukojen osteonekroosin luokittelu vakavuusasteensa mukaan



Leukojen osteonekroosi voidaan luokitella vakavuusasteensa mukaan kolmeen luokkaan. Tämä luokittelutapa on kuitenkin puutteellinen, sillä se ei esimerkiksi ota huomioon leesioiden määrää tai niiden kokoa (Khan ym. 2009). Luokittelujärjestelmästä on olemassa vain niin vähän tutkimukseen perustuvaa näyttöä, että se tulisi ottaa mieluummin konsensuslausumana kuin näyttöön perustuvana väittämänä (Khan ym. 2015). Luokassa I potilaalla on paljastuneen, eli nekroottisen luun alue suussa, mutta ilman oireita tai merkkejä infektiosta tai inflammaatiosta. Luokkaan II luokiteltavassa tapauksessa potilaalla on paljastunen, nekroottisen luun alue suussa, ja siinä on infektion merkkejä ja se on kivulias. Alueella voi olla märkävuotoa, tai se voi puuttua. Luokkaan III luokiteltavassa tapauksessa potilaalla on nekroottinen, paljastuneen luun alue, kipua, infektio ja vähintään yksi seuraavista: patologinen fraktuura, ekstraoraalinen fisteli tai osteolyysi, joka laajenee alaleukaluun alareunalle tai yläleuassa poskiontelon pohjaan saakka. (Khan ym. 2008, Khan ym. 2015.)

## 2.4 Riskitekijät

BRONJ:n riskitekijät voidaan jaotella lääkkeeseen liittyviin, paikallisiin, demograafisiin ja systeemisiin tekijöihin.



Lääkkeisiin liittyviä tekijöitä ovat bisfosfonaatin annostelutapa sekä lääkkeen voimakkuus ja lääkityksen kesto. Suonensisäisesti annettu bisfosfonaattihoito aiheuttaa suuremman riskin kuin oraalinen annostelu, ja hoidon keston sekä annostuksen lisääntyminen lisää BRONJ:n riskiä verrattuna lyhyempään terapiaan (Lam ym. 2007, Khan ym. 2009). Lääkkeisiin liittyvistä tekijöistä itse bisfosfonaatin voimakkuus vaikuttaa riskin suuruuteen; esimerkiksi zolendronaatti on voimakkaampaa kuin pamindronaatti (Lam ym. 2007). Useassa tutkimuksessa on osoitettu, että zolendronaatti saattaa olla yhteydessä leukojen osteonekroositapauksiin enemmän kuin pamindronaatti, muut suonensisäisesti annosteltavat bisfosfonaatit tai niiden yhdistelmät (Khan ym. 2009).

Pieniannoksisen suun kautta saatavan bisfosfonaattilääkityksen yhteydestä leukojen osteonekroosin kehittymiseen osteoporoosipotilailla ei ole ollut täyttä varmuutta. Nykytulosten valossa BRONJ:n riski on suurentunut tällaisilla potilailla, vaikka riski onkin erittäin pieni (Ruggiero ym. 2014). Leukojen osteonekroosin insidenssi näillä potilailla saattaa olla vain hieman suurempi kuin tavanomaisessa väestössä (Khan ym. 2015).

Paikallisia riskitekijöitä ovat äskettäiset dentoalveolaariset toimenpiteet, kuten hampaan poisto, implantointi, periapikaalinen kirurgia ja parodontaalikirurgia, johon liittyy luun vaurio (Lam ym. 2007). Invasiiviset suukirurgiset toimenpiteet ovat tärkeä BRONJ:n riskitekijä (Khan ym. 2015). Jopa 60 % BRONJ-tapauksista on raportoitu potilailla, joille on tehty hampaan poisto (Khan ym. 2009). Myös trauma kasvattaa BRONJ:n riskiä, syöpäpotilailla riskiä lisäävät myös eksostoosit (Khan ym. 2015). Implantointia pidetään myös BRONJ:n riskitekijänä, vaikka todellista riskiä ei ole vielä määritetty (Campisi ym. 2014). Lisäksi paikallisia anatomisia tekijöitä, kuten toruksia ja teräviä mylohyoidaaliharjanteita voidaan pitää riskitekijöinä, samoin kuin aktiivista parodontiittia, kariesta, irrotettavien proteesien aiheuttamaa traumaa, dentaalista abskessia ja epäonnistunutta juurihoitoa (Lam ym. 2007, Khan ym. 2009).

Demograafisia tekijöitä ovat ikä (iäkkäämpien riski on korkeampi) ja se, minkä tyyppisestä syövästä on kyse (multippelia myeloomaa sairastavat potilaat ovat suuremmassa riskissä kuin rintasyöpää sairastavat) (Lam ym. 2007).

Jos syöpää sairastavalla on todettu myös osteopeninen sairaus tai osteoporoosi, riski on suurempi (Lam ym. 2007). Tämän lisäksi muita systeemisiä riskitekijöitä ovat kortikosteroidilääkitys, diabetes, erytropoietiini-lääkitys, munuais-dialyysi, syklofosfamidi-

lääkitys, tupakointi, alkoholin käyttö, huono suuhygienia ja kemoterapeuttiset aineet (Lam ym. 2007, Khan ym. 2015). Khan ym. ehdottavat tutkimuksessaan (2009), että alkoholin ja tupakoinnin osuus riskitekijöinä tarvitsee vielä lisäarviointia.

Myös annettu sädehoito lisää BRONJ:n riskin kehittymistä bisfosfonaattihoidon yhteydessä, mutta silloin kyse ei ole puhtaasta bisfosfonaattien aiheuttamasta osteonekroosista (Khan ym. 2015).

## 2.5 Histopatologia

Ceulaerin ja muiden mukaan useissa BRONJ:n histopatologiaa käsittelevissä tutkimuksissa näytteissä on raportoitu olevan hajanaista, epähomogeeniselta näyttävää nekroottista luuta, jossa luuydintila sisältää eläviä osteosyyttejä ja tulehdussoluinfiltraatin (Ceulaer ym. 2014). Verisuonten umpeutumista nähtiin vain alle kolmasosassa tapauksista, vaikka sen on pitkään ajateltu olevan ratkaisevan tärkeässä roolissa BRONJ:n syntymiselle (Ceulaer ym. 2014). Pseudoepiteliamatoottista hyperplasiaa, eli hyperkeratottisen epiteelin tunkeutumista subepiteliaaliseen kudokseen nähtiin jopa kahdessa kolmasosassa tapauksista (Ceulaer ym. 2014). Jos *Actinomyces*-kolonisaatioita oli nähtävillä, ne olivat liittyneinä luuhun ilman inflammatoristen solujen läsnäoloa (Ceulaer ym. 2014).

Vuonna 2007 Lam ym. raportoivat, että histopatologisissa näytteissä BRONJ:n alueelta näkyy yleensä pieniä, ei-vitaaleja luokappaleita ja bakteeripesäkkeitä. Näytteissä ei ole näkyvillä inflammatorisia soluja. Näytteissä havaittavat bakteerit ovat yleensä suun normaaliflooraan kuuluvia lajeja, mutta jos alueella on yhtä aikaa myös osteomyeliitti, gram-värjäyksissä näkyy myös siihen assosioituvia lajeja. (Lam ym. 2007)

Vuonna 2012 raportoidussa (Marx ym.) tutkimuksessa tutkittiin luunäytteitä, jotka oli kerätty BRONJ:a sairastavien potilaiden paljastuneen luun alueelta. Histologisista näytteistä paljastui, että kaikki alueilta kerätyt luun kappaleet olivat nekroottisia. Tästä kertoi tyhjät osteosyyttiset lakuunat, osteoblastien muodostaman reunuksen puuttuminen sekä tyhjät Haversin kanavat ja Volkmannin kanaalit (Marx ym. 2012). Samanlaisista näytteistä on raportoitu myös muissa tutkimuksissa (Ceulaer ym. 2014).

Haversin kanava on hermo-verisuonikanava, jota reunustavat toisiinsa aukkoliitoksilla yhteydessä olevat osteosyytit (Qiu ym. 2003). Tätä sylinterinmuotoista rakennetta kutsutaan

osteoniksi (Qiu ym. 2003). Haversin kanavat ovat pitkittäissuuntaisia kun taas Volkmannin kanavat ovat luussa poikittäissuunnassa kulkevia yhdistäviä kanavia (Pazzaglia ym. 2007).

Eri tutkimuksissa saadut tutkimustulokset voivat erota toisistaan sen vuoksi, ettei näytteitä ole kerätty samassa taudin vaiheessa, antibioottien käyttöä ennen näytteiden ottoa ei ole vakioitu ja näytteiden otto on tapahtunut eri tavoin (Ceulaer ym. 2014).

Marxin raportoimassa tutkimuksessa vuonna 2012 yhdenkään näytteen luuydintilassa ei näkynyt inflammatorisia soluja tai verisuonia. Tämän lisäksi luuydintila oli jokaisessa näytteessä täysin asellulaarinen ja vailla ekstrasellulaarista kollageenia tai solutuotteita. (Marx ym. 2012). 9:ssä näytteessä 37:stä huomattiin vaihtelevat määrät sellulaarista debristä. Näytteistä löytyi useita, vaihtelevan kokoisia ja syvyisiä tyhjiä resorptiolakuunoja. Mikro-organismejä löytyi 28:sta näytteestä 37:stä ja niitä oli vain luun pinnalla. 30:ssä näytteessä oli nähtävissä reaktiokykyistä luuta. Jokaisessa näytteessä, jossa mukana oli periostia, se oli elävää. Näytteistä havaittiin myös se, että nekroottisen luun päälle kiinnittyi limakalvo, jos alla jäljellä oleva periosti oli elävää (Marx ym. 2012).

Marxin tutkimuksen näytteistä saatu todistusaineisto tukee osteoklastien apoptoosia sairauden mekanismina, ja yhdistää BRONJ:n sairausmekanismin bisfosfonaattien tunnettuun terapeuttiin antiresorptiiviseen vaikutusmenetelmään, eli osteoklastien apoptoosiin. Tämä ilmeni tyhjiä, eri vaiheessa olevista resorptiolakuunoista ja osteoklastien puuttumisesta suurimmasta osasta näytteitä. Näytteissä, joissa oli osteoklasteja, solujen sytoplasmassa ja tumissa oli nähtävissä merkkejä solun tulevasta kuolemasta. (Marx ym. 2012.)

Marxin raportoiman tutkimuksen näytteissä näkynyt elävä periosti viittaa siihen, että bisfosfonaatit eivät ole suoraan toksisia luuta muodostaville osteoblasteille (Marx ym. 2012). Osteoblasteille aiheutuva haitta johtuu siitä, etteivät osteoklastit resorboi luuta bisfosfonaattihoidon takia (Marx ym. 2012). Tällöin ei myöskään vapaudu tunnettuja luun regeneratiivisia proteiineja, kuten esimerkiksi IGF-1 (insuliininkaltainen kasvutekijä) ja IGF-2, mikä johtaa siihen, ettei luuytimen pluripotentista kantasoluista muodostu osteoblastien esiasteita. Endosteaalisten osteoblastien muodostuminen on riippuvainen kasvutekijöistä, kun taas periosteaalisten osteoblastien uusiutuminen ei ole näistä kasvutekijöistä riippuvaa eivätkä bisfosfonaatit siten suoraan vaikuta niihin. Siten antiresorptiiviset bisfosfonaatit ovat haitallisia endosteaalisten osteoblastien muodostumiselle (Marx ym. 2012).

Kuitenkin luun periostin ja sen yläpuolisen mukoosan verensaanti on riippuvainen alla olevasta luusta, joten luun nekrotisoituminen uudistumisen puutteen vuoksi johtaa verensaannin loppumiseen (Marx ym. 2012). Tämä johtaa iskeemiseen kudospuutokseen ja luun paljastumiseen. Tämä teoria on kuitenkin ristiriidassa bisfosfonaattien suoraa limakalvotoksisuutta esittävän teorian kanssa. (Marx ym. 2012.)

## **2.6 Laboratoriotestit**

Vielä vuonna 2007 ajateltiin, että tulevaisuudessa BRONJ-diagnostiikkaa saattaa helpottaa virtsasta tai verestä mitattavat N-telopeptidi (NTx) ja C-telopeptidi (CTx) –tasot (Lam ym. 2007). Nämä telopeptidit ovat kollageenifragmentteja, joita vapautuu luun muodostumisen ja hajottamisen aikana. Niiden pitoisuudet laskevat bisfosfonaattihoidon aikana ja tasoja monitoroimalla uskottiin voitavan ennustaa osteonekroosin kehittymisen riskiä sekä sitä, onko potilaalla saada leukojen osteonekroosi suukirurgisen toimenpiteen jälkeen. (Lam ym. 2007)

Kuitenkin uusien tutkimustulosten valossa CTx-tasot ennustavat huonosti potilaan riskiä BRONJ:n syntymiselle (Khan ym. 2015). Useissa tutkimuksissa on saatu tuloksia, ettei CTx-tasoista pysty ennustamaan potilaan riskiä toimenpiteen jälkeisen BRONJ:n kehittymiselle (Khan ym. 2015). Potilaan seerumin CTX-tasojen ja BRONJ-leesioiden vakavuusasteen välisestä yhteydestä on saatu kahdenlaisia tuloksia (Khan ym. 2015). Khan ym. (2015) raportoivat Baganin ym. tutkimuksesta, jossa CTx-tasojen ja BRONJ:n vakavuusasteen välille ei saatu yhteyttä. Toisaalta Khan ym. raportoivat myös Kwonin ym. tekemästä tutkimuksesta, jossa CTx-tasojen ja sairauden vakavuusasteen sekä leesioiden määrän välille saatiin korrelaatio (Khan ym. 2015). Tämänhetkisen tutkimustiedon valossa CTx-tasojen mittaamisesta ei siis ole hyötyä sellaisten potilaiden hoitamisessa, joilla on BRONJ:n tai riski sairastua siihen (Khan ym. 2015).

Myöskään NTx-, alkaalisen fosfaatin tai osteokalsiinin pitoisuuksien ja BRONJ:n välille ei ole saatu yhteyttä (Khan ym. 2015).

## **2.7 Differentiaalidiagnostiikka**

Jos potilaalla epäillään leukojen osteonekroosia, erotusdiagnostisesti on otettava huomioon myös seuraavat vaihtoehdot. Osteonekroosin sijasta potilaalla voi olla hampaan poiston jälkeinen alveoliitti (ns. dry socket, alveolaarinen osteiitti), sinuiitti, gingiviitti, parodontiitti,

karies, periapikaalinen parodontiitti tai purentaelimistön toimintahäiriöt (TMD). (Lam ym. 2007, Khan ym. 2015) Erotusdiagnostiikassa on otettava huomioon myös paikallisen malignin leesio mahdollisuus (Khan ym. 2009). Myös tietyt semento-osseaalisen dysplasian muodot, joissa esiintyy sekundaarista sekvestroimista, on huomioitava erotusdiagnostiikassa (Khan ym. 2015). Osteopetroosi voi muistuttaa BRONJ:ta, mutta on helposti erotettavissa röntgenkuvasta ja siitä, ettei osteopetroottiselle potilaalle ole annettu bisfosfonaattihoitoa (Lam ym. 2007). Myös traumaissa voi esiintyä paljastuneen luun alueita, joten trauman mahdollisuus on huomioitava diagnoosia määritettäessä (Khan ym. 2008).

Erotusdiagnostiikassa on otettava huomioon myös niin sanottu spontaani sekvestroiminen tai oraallinen haavautuminen ja luun sekvestroiminen (oran ulceration and bone sequestration) (Khan ym. 2009, Khan ym. 2015). Tämä ilmiö tunnettiin ennen nimellä kielenpuoleinen alaleuan sekvestraatio ja haavautuminen (linguan mandibular sequestration and ulceration). Ilmiö tunnettiin jo ennen bisfosfonaattien laajamittaista käyttöä. Sille on tyypillistä paljastuneet nekroottisen luun alueet alaleuan kielenpuoleisella alueella, mylohyoideaaliharjun seudulla (Khan ym. 2009). Oraallinen haavautuminen ja luun sekvestroiminen muistuttaa kliinisesti usein lievämuotoista bisfosfonaateista johtuvaa leukojen osteonekroosia ja ilmenemiskaipaikka on molemmissa usein sama (Khan ym. 2009). Kuitenkaan tätä tilaa ei laukaise mikään tietty yksittäinen tekijä, potilaat eivät ole saaneet bisfosfonaattihoitoja ja tila korjautuu itsestään kestäen muutamasta päivästä jopa 12 viikkoon saakka (Khan ym. 2009.).

### 3 HOITOLINJAT JA PROGNOOSI

Bisfosfonaattien aiheuttamaan leukojen osteonekroosiin ei ole olemassa tehokasta, näyttöön perustuvaa hoitoa (Lam ym.2007). Yleisiä hoidon tavoitteita ovat oireiden lievittäminen ja infektion hoito sekä nekroottisten alueiden laajanemisen estäminen (Khan ym. 2015, Ruggiero ym. 2014). Jos potilaalla on diagnosoitu BRONJ, hänet tulisi lähettää specialistin, yleensä suu- ja leukakirurgin hoitoon (Khan ym. 2009).

Näyttöön perustuvien hoitosuositusten puuttuessa kliinisen harkinnan ja arvioinnin tulisi ohjata hoitopäätöksiä ja menettelytapoja (Khan ym. 2015). Hoitopäätöksiä tehtäessä tulisi ottaa huomioon potilaan ikä, sukupuoli, sairaus, jonka vuoksi potilasta hoidetaan bisfosfonaateilla, muut samanaikaiset sairaudet ja lääkitykset, BRONJ-lesion luokitus ja koko, altistusaika bisfosfonaateille, potilaan ennuste, eliniän odote, elämänlaatu ja yksilön kyky selviytyä sairautensa kanssa (Khan ym. 2015). Hoitolinjat jaetaan konservatiiviseen ja kirurgiseen hoitoon.

#### 3.1 Konservatiivinen hoito

Konservatiiviseen hoitoon kuuluu optimaalisen suuhygienian ylläpito, aktiivisten hammas- ja parodontaalisairauksien hoito ja eliminointi, desinfioivat suuhuuhteet sekä tarvittaessa systeeminen antibioottihoito (Khan ym. 2015). Desinfioivia suuhuuhteita, kuten klooriheksidiiniä, sekä sen lisäksi keittosuolaliuosta käytetään haavan puhtaana pitämiseksi (Lam ym. 2007). Tämän lisäksi potilas tulee ottaa tarkkaan seurantaan ja informoida tätä taudista ja sen riskitekijöistä. (Lam ym. 2007, Khan ym. 2008) Tämän lisäksi potilaan kivunlievittämisen tulee olla asianmukaista. Vakavissa tapauksissa alueen suojaamiseksi voidaan käyttää myös irtoproteesia (Khan ym. 2008).

Jos systeemistä antibioottihoitoa tarvitaan, käytettävä antibiootti vaihtelee lähteestä riippuen. Antibiootiksi suositellaan mm. V-Penisilliiniä tai klindamysiiniä (Lam ym. 2007), V-penisilliiniä yhdistettynä metronidatsoliin, tai doksisykliinin, erytromysiinin tai klindamysiinin käyttämistä V-penisilliinin tilalla penisilliiniallergisilla (Lam ym. 2007, Khan ym. 2009). Oireettomien leesioiden systeemisestä antibiootihoidosta ollaan kahta eri mieltä, Lam ym. (2007) suosittelevat sitä, kun taas Khan ym. (2008) eivät suosittele antibioottihoitoa oireettomissa tapauksissa. Tämänhetkinen ohjeistus systeemisten antibioottien käytöstä

ohjeistaa käyttämään niitä tarvittaessa, silloin kun infektio on ilmeinen (Khan ym. 2015, Campisi ym. 2014). Vakavissa ja huonosti paranevissa tiloissa voidaan käyttää myös i.v. – antibiootteja (Campisi ym. 2014).

Vaikka konservatiivinen hoito ei välttämättä johda leesioiden parantumiseen, se voi johtaa oireiden pitkäaikaiseen lievittymiseen (Khan ym. 2015). Hoidon tulisi pysyä konservatiivisena silloin, kun BRONJ ei ole selkeästi etenevässä tilassa, kipua voidaan hallita konservatiivisin keinoin tai jos kyseessä ei ole i.v. bisfosfonaatteja saava syöpäpotilas, jonka lääkitys on jouduttu keskeyttämään BRONJ:n kehittymisen vuoksi (Khan ym. 2015).

Vakavissa tapauksissa voidaan harkita bisfosfonaattihoidon tauotusta, mutta silloin lääkkeen tauotuksen hyötyjen on oltava suurempia kuin siitä mahdollisesti kehittyvät riskit. BRONJ ei parane lääkkeiden tauotuksella, sillä bisfosfonaattien puoliintumisajat luustossa ovat hyvin pitkät. (Lam ym. 2007) Joissakin raportoiduissa tapauksissa i.v. bisfosfonaattien lopettaminen on kuitenkin yhdistetty BRONJ paranemiseen (Khan ym. 2009). Toisaalta vuonna 2009 Khan. ym raportoivat tapauksista tehdystä review-tutkimuksesta, jossa vain 7:ssä tapauksessa 60:stä tapahtui paranemista kun bisfosfonaattihoito lopetettiin vähintään 6 kuukauden ajaksi (Khan ym. 2009). Uusimpana suosituksena on kansainvälisen BRONJ-työryhmän suositus, jonka mukaan BRONJ:iin sairastuneen syöpäpotilaan bisfosfonaattilääkitys tulisi tauottaa siihen saakka, kunnes haava on peittynyt epitelisoituneella pehmytkudoksella (Khan ym. 2015).

Koska tutkimustulokset ovat tauotuksen osalta ristiriitaisia, hoitavaa lääkäriä tai syöpätautien erikoislääkäriä tulee konsultoida ennen bisfosfonaattihoidon mahdollista lopettamista (Khan ym. 2009). Osteoporoosipotilailla lääkityksen tauotuksen haitallisuudesta ollaan kahta mieltä. Vuonna 2008 Khan ja kumppanit arvioivat ettei useiden kuukausien lääkitystauolla ole haitallisia vaikutuksia taudin hoidossa (Khan ym. 2008). Kuitenkin vuonna 2015 julkaistussa artikkelissa muistutettiin siitä, että huonosti arvioitu tauotus voi johtaa lanne- ja nikamamurtumiin (Khan ym. 2015).

### **3.2 Kirurginen hoito**

Varhaisissa BRONJ:a käsittelevissä hoitosuosituksissa kirurgisen hoidon osalta suositeltiin pitäytymään pienissä kirurgisissa toimenpiteissä (Khan ym. 2015). Kirurginen hoito raportoitiin usein tuloksettomaksi, sillä laaja-alainen kuolleen, vaurioituneen ja infektoituneen kudoksen poisto ja alueen peitto pehmytkudosläpällä johti usein vain entistä suurempaan,

kivuliaaseen paljastuneen ja infektoituneen luun alueeseen (Lam ym. 2007). Suositeltiin konservatiivisempaa lähestymistapaa, eli peräkkäisten luusekvesterien poistoa siten, että luuta poistetaan mahdollisimman vähän ja pehmytkudosta käsitellään erittäin varoen (Lam ym. 2007). Luusta suositeltiin poistamaan vain liikkuvat tai jo havaittavissa olevat sekvesterit (Khan ym. 2009). Irtonaisten ja terävien luukappaleiden irrottaminen vähentää ympäröivään pehmytkudokseen aiheutuvaa traumaa (Khan ym. 2008).

Tällä hetkellä on kuitenkin saatavilla useita raportteja laajan kirurgisen hoidon onnistumisesta sekä sen paremmista tuloksista konservatiiviseen hoitoon ja tai pienempiin kirurgisiin toimenpiteisiin verrattuna (Khan ym. 2015). Amerikan suu- ja leukakirurgien yhdistys suosittaa kirurgista hoitomuotoa silloin, jos konservatiiviset menetelmät eivät ole tehonneet (Ruggiero ym. 2014). Toimenpide suositellaan suoritettavaksi siten, että nostetaan tarpeeksi laaja mukoperiosteaalinen läppä, joka paljastaa koko vahingoittuneen luun alueen sekä tervettä luukudosta marginaaliksi. Luuta resekoidaan niin laajasti joka suunnassa, että saavutetaan terveeltä näyttävä, verta vuotava luun pinta (Khan ym. 2015). Terveiden luureunojen paikallistamiseen on ehdotettu myös tetrasykliinileimausta sekä CT-avusteista kirurgista suunnittelua (Campisi ym. 2014). Terävät reunat tasoitetaan ja läppä nostetaan alueelle pehmytkudospeitoksi mahdollisimman jännitysvapaasti ja suljetaan resorboituvien ompelein. (Khan ym. 2015.) Laajojen kudospuutosten korjaamiseksi suositellaan harkitsemaan mikrovaskulaarisia yhdistelmäsiirteitä (Khan ym. 2015).

Todennäköisesti aiemmat tulokset kirurgisen hoidon epäonnistumisesta johtuivat siitä, että kirurgiaa tehtiin yleistilaltaan huonokuntoisille potilaille sekä niille potilaille, joiden nekroottiset alueet olivat laajoja (Campisi ym. 2014). Tällä hetkellä kirurgisen hoidon onnistumisen kivun lievittämisessä sekä kliinisen paranemisen suhteen on tutkittu olevan parempaa kuin konservatiivisen hoidon (Campisi ym. 2014).

Oireilevien hampaiden poistamisen nekroottiselta alueelta ei uskota pahentavan tilannetta (Khan ym. 2009). Joskus nekroottista tai frakturoitunutta luuta joudutaan poistamaan paljon, jolloin kudospuutokset korjataan esimerkiksi titaanista valmistetuilla levyillä (Khan ym. 2009). Luusiirteiden käyttö voi olla ongelmallista vastaanottavan alueen nekroosista johtuen (Khan ym. 2009). Biopsian otto kirurgian yhteydessä on tarpeellista, jos epäillään paikallista maligniteettia (Khan ym. 2009).



Myös ylipainehappihoidolla saattaa olla tehoa kirurgisesti hoidettujen potilaiden hoidossa (Lam ym. 2007). Tämä hoitomuoto saattaa auttaa oraaliepiteelin kasvamisessa paljastuneiden luualueiden päälle (Khan ym. 2015). Hoidon tehon osoittamiseksi on kuitenkin vielä saatava lisää tutkimustuloksia (Khan ym. 2009, Khan ym. 2015). Tällä hetkellä tutkitaan myös laserterapian ja PDGF-kasvutekijän (platelet derived growth factor) vaikutuksia kirurgisen hoidon tukena. Aihe vaatii kuitenkin vielä lisätutkimuksia samoin kuin luun morfogeenisen kasvutekijän (bone morphogenic protein) sekä lisäkilpirauhashormonin käyttö hoidon tukena (Ruggiero ym. 2014, Khan ym. 2015).

Monet potilaat eivät koskaan parane täysin, vaan heille jää jonkinasteinen paljastuneen luun alue, jonka kanssa potilaan on opeteltava elämään (Lam ym. 2007). Hoitona on silloin kivun lievitys ja sairauden etenemisen kontrollointi (Lam ym. 2007). Vaikka alueen täydellinen pehmytkudospeitto saavutettaisiin, se ei vielä kerro onko alla oleva luu nekroottinen vai terve (Campisi ym. 2014). Potilasta tulee myös informoida bisfosfonaattien aiheuttamasta leukojen osteonekroosista sekä antaa ravitsemusneuvontaa, sekä tietoa mahdollisista lisäravinteista tai letkuruokinnasta, jos potilaalla on vaikeuksia syömisessä suuleesioiden vuoksi (Khan ym. 2009).

## 4 PREVENTIO

Koska bisfosfonaatteihin liittyvän osteonekroosin hoito on hankalaa, sen ennaltaehkäisyyn tulisi kiinnittää huomiota. Hampaiston kunto tulisi arvioida, tarvittavat hoidot tehdä ja suun terveydentila optimoida ennen bisfosfonaattihoidon aloitusta, mikäli potilaan yleistila sallii (Lam ym. 2007, Khan ym. 2015). Päätös lääkityksen viivästämisestä tehdään yhdessä potilaan hoitavan lääkärin kanssa (Ruggiero ym. 2014).

### 4.1 Syöpäpotilaat

Syöpäpotilaille, joille on määrätty suuriannoksisia suonensisäisiä bisfosfonaatteja, tulisi tehdä perusteellinen hammastarkastus röntgenkuvineen ennen bisfosfonaattilääkityksen aloittamista. Dentoalveolaariset toimenpiteet ovat merkittävä BRONJ:n riskitekijä, joten kaikki invasiiviset toimenpiteet, kuten hampaanpoistot ja muu suukirurgia, tulee tehdä ennen lääkityksen aloittamista, mikäli potilaan tila sallii viivästyksen bisfosfonaattihoidon aloituksessa. (Khan ym. 2008.) Tämä koskee myös lapsipotilaita (Khan ym. 2008).

Kansainvälinen BRONJ-työryhmä on suosituksissaan samoilla linjoilla edellisen kanssa. Työryhmä ehdottaa, että kiireelliset toimenpiteet tehdään ennen bisfosfonaattilääkityksen aloittamista ja vähemmän kiireellisten toimenpiteiden ajoitus arvioidaan tarkkaan (Khan ym. 2015). Ei-kiireelliset toimenpiteet voidaan tehdä joko ennen lääkityksen aloittamista, siirtää kunnes ne ovat tarpeellisia tai suunnitella toimenpiteet lääkitystauon ajaksi. Hoidon ajoituksesta päättämisen tueksi ei kuitenkaan ole saatavilla vakuuttavia tutkimustuloksia (Khan ym. 2015). Ajoitusta päätettäessä on arvioitava monia seikkoja, kuten potilaan muut riskitekijät, sairaus, jonka vuoksi bisfosfonaatteja määrätään, sekä hampaiston tila ja mahdollisten toimenpiteiden tarve (Khan ym. 2015).

Huonoennusteiset hampaat sekä ne, joita ei voida restauroida, poistetaan (Ruggiero ym. 2014). Mikäli mahdollista, lääkitys aloitetaan vasta sen jälkeen kun poistokuopat ovat peittyneet pehmytkudoksella tai luu on parantunut riittävästi (Ruggiero ym. 2014). Irtoproteeseja käyttävien potilaiden proteesit tulee tutkia ja varmistaa, etteivät proteesit aiheuta potilaalle limakalvovaurioita (Ruggiero ym. 2014).

## 4.2 Osteoporoosipotilaat

Osteoporoosia sairastavien potilaiden, joille määrätään bisfosfonaatteja suonensisäisesti tai suun kautta, hampaiston tila tulee ottaa huomioon ennen lääkityksen aloittamista (Khan ym. 2008). Potilaille, joiden hammashoito on ollut asianmukaista ja jotka eivät raportoi akuuteista hammasongelmista, riittävät rutiininomaiset suun ja hampaiston tutkimukset. Mikäli potilaan hammashoito ei ole ollut asianmukaista tai tämä raportoi akuuteista ongelmista, ongelma tulee hoitaa ennen bisfosfonaattihoidon aloitusta (Khan ym. 2008). Vuonna 2014 julkaistussa Amerikan suu- ja leukakirurgiyhdistyksen suosituksessa suositellaan perusteellista hammaslääkärin kliinistä ja radiologista tarkastusta ennen lääkehoidon aloittamista riippumatta siitä, saako potilas antiresorptiivista lääkitystä osteoporoosin vai syöpämetastaasien takia (Ruggiero ym. 2014).

## 4.3 Lääkityksen aloittamisen jälkeen

Lääkityksen aloittamisen jälkeen hyvä suuhygienia on välttämätöntä kaikilla potilailla, minkä vuoksi potilasta täytyy ohjata ja motivoida kotihoidon suhteen (Lam ym. 2007). Säännölliset hammaslääkärin tarkastukset ovat tärkeitä, samoin kuin kariuksen ja parodontiitin hoito, sekä irtoproteeseista limakalvolle aiheutuvan ärsytyksen minimointi (Lam ym. 2007, Khan ym. 2008). Bisfosfonaatteja saavilla syöpäpotilailla tarkastusväliksi ehdotetaan 4 kuukautta (Campisi ym. 2014). Potilasta tulisi motivoida tupakoinnin lopettamiseen ja alkoholinkäytön rajoittamiseen (Khan ym. 2008). Matala-annoksista bisfosfonaattilääkitystä muuhun kuin syövän hoitoon saavaa potilasta tulee informoida leukojen osteonekroosista, sen esiintymistiheydestä, riskitekijöistä ja ennaltaehkäisystä (Khan ym. 2008). Syövän hoitoon i.v.-bisfosfonaatteja saavaa potilasta tulee informoida asiasta vielä tarkemmin, etenkin koska heidän riskinsä leukojen osteonekroosiin on suurempi. (Khan ym. 2008) Potilaalle tulee korostaa, että tämän täytyy hakeutua hoitoon, mikäli suussa ilmenee kipua, turvotusta tai paljastuneen luun alueita (Ruggiero ym. 2014).

Hammaslääkärin tulisi tiedostaa potilaan huono vaste paranemiselle kirurgian jälkeen ja tunnistaa huonon haavanparanemisen merkit suusta ajoissa (Lam ym. 2007). Potilas tulee lähettää herkästi suu- ja leukakirurgille tavanomaisintakin poistoa varten, mutta ensisijaisena pyrkimyksenä on pitää hampaisto siinä kunnossa, ettei poistoja tarvittaisi (Lam ym. 2007). Poistoja tulee välttää, vaikka poisto ei aina välttämättä johda BRONJ:n kehittymiseen i.v. –

bisfosfonaatteja saaneella potilaalla (Campisi ym. 2014). Tarpeen tullen hampaan kruunuosan voi poistaa ja jäljellejääviin juuriin tehdä juurihoidon ja siten välttyään poistolta (Ruggiero ym. 2014). Implantointia tulisi välttää (Ruggiero ym. 2014). Mahdolliset suukirurgiset toimenpiteet tulee tehdä mahdollisimman huolellisesti ja vähän kajoten. Poistokuopan terävät reunat tulee tasoittaa ja poistokuoppa sulkea mukoperiostealisella läpällä (Campisi ym. 2014).

Suosituksena on myös antibioottien käyttö ennen ja tai jälkeen mahdollisen suukirurgisen operaation, antimikrobisen suuhuuhteen, kuten klooriheksidiinin, käyttö, riittävä haavan sulkua sekä hyvän suuhygienian ylläpito (Khan ym. 2015). Etenkin profylaktisen antibiootin käyttöön tulisi kiinnittää huomiota, sillä useista tutkimustuloksista voidaan tehdä päätelmiä, että suukirurgista toimenpidettä edeltävä antibioottikuuri saattaa ehkäistä toimenpiteen jälkeisen BRONJ:n esiintymistä (Khan ym. 2015). Bisfosfonaattilääkityksen tauottamista suukirurgisten toimenpiteiden yhteydessä käsitellään tämän tutkimuksen Protokolla-osiossa. Tauotuksia voidaan myös pitää BRONJ:ia ehkäisevinä toimenpiteinä.

Toisaalta julkaistu data riskitekijöiden välisestä suhteesta bisfosfonaatteihin liittyvään leukojen osteonekroosiin on heikkoa eikä riskitekijöiden vuorovaikutusta tunneta. Tämä vaikeuttaa preventiivitoimenpiteiden kehittämistä ja sen vuoksi tarvitaan uutta dataa, jotta voidaan kehittää näyttöön perustuvia ennaltaehkäiseviä toimia. (Khan ym. 2009.)

## 5 PROTOKOLLA

Vielä vuonna 2007 bisfosfonaatteja saavalle potilaalle suositeltiin CTx-tasojen mittaamista ennen suukirurgisen toimenpiteen suorittamista (Lam. ym. 2007). Nykyisen tutkimustiedon valossa CTx-pitoisuuksilla ja BRONJ:n kehittymisen riskillä ei ole korrelaatiota, joten CTx-pitoisuuksien mittaamista ei enää pidetä tarpeellisena (Khan ym. 2015).

Uusimpana suosituksena voidaan pitää kansainvälisen BRONJ-työryhmän suositusta, jossa bisfosfonaattihoidon saavan syöpäpotilaan lääketauotuksesta annetaan seuraavanlainen ohje. Potilaan bisfosfonaattilääkitys tauotetaan suukirurgisen toimenpiteen jälkeen siihen saakka, kunnes pehmytkudosparaneminen on valmis (Khan ym. 2015). Kuitenkin tämänkin tauottamisohjeen tueksi on vain vähän näyttöä, sillä bisfosfonaattien puoliintumisajat luussa ovat pitkät (Khan ym. 2015). Jos potilasta uhkaa tauotuksen aikana hyperkalsemia, sen hallintaan tulee käyttää muita lyhytvaikutteisia keinoja. (Khan ym. 2008)

Nykyisin matala-annoksista bisfosfonaattilääkitystä saavien osteoporoosipotilaiden lääkitystaukoa ennen suukirurgista toimenpidettä ei enää pidetä tarpeellisena (Khan ym. 2015). AAOMS taas suosittelee osteoporoosipotilaille tauotusta bisfosfonaattilääkityksestä ennen suukirurgista toimenpidettä silloin, jos potilas on saanut bisfosfonaatteja yli 4 vuoden ajan (Ruggiero ym. 2014).

BRONJ:n riskiä kasvattaa useiden riskitekijöiden samanaikainen esiintyminen sekä operaation laajamittaisuus. Sen vuoksi kansainvälinen BRONJ-työryhmä pitää suositeltavana bisfosfonaattien tauottamista, jos potilaalle suunniteltu toimenpide on laaja, tai potilaalla on useita samanaikaisia riskitekijöitä (Khan ym. 2015). Tämä tulee tehdä kuitenkin vain silloin, kun potilaan tila sallii bisfosfonaatin tauotuksen (Khan ym. 2015).

Olipa kyseessä suonensisäisiä bisfosfonaatteja saava syöpäpotilas tai matala-annoksista bisfosfonaatti-lääkitystä saava osteoporoosipotilas, lääkkeen mahdollinen tauottaminen on aina punnittava yksilökohtaisesti (Khan ym. 2015). Jos lääke tauotetaan, potilaalla on riski osteoporoottisille murtumille tai syövän aiheuttamille luustotapahtumille, toisaalta tauottamatta jättämisellä potilaan riski BRONJ:lle saattaa kasvaa (Khan ym. 2015).

## 6 YHTEENVETO

Bisfosfonaatit ja denosumabi ovat lääkeaineita, jotka estävät luun resorptiota. Bisfosfonaatteihin liittyvä leukojen osteonekroosi, BRONJ (bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw) on näiden lääkeaineiden harvinainen haittavaikutus. Sitä esiintyy elimistössä ainoastaan leukojen alueella. Suonensisäisesti lääkettä saavien riski on suurempi kuin oraalisella annostelutavalla. Taudin insidenssin arvioidaan olevan i.v. bisfosfonaattilääkitystä saavilla syöpäpotilailla 1–12 %. Osteoporoosin hoitoon suun kautta lääkettä saavien potilaiden BRONJ:n insidenssin arvellaan olevan <1/100 000 – 40/100 000 tapausta altistumisvuotta kohden. Suurin osa BRONJ-tapauksista on suonensisäisiä bisfosfonaatteja saavilla potilailla.

Bisfosfonaatteja ja denosumabia käytetään luun tiheyttä vähentävien sairauksien hoitoon. Näitä sairauksia ovat osteoporoosi, Pagetin tauti, multippeliin myeloomaan, rintasyöpään ja eturauhassyöpään liittyvät luustometastaasit. Luustossa osteoklastit hajottavat, eli resorboivat luuta ja osteoblastit muodostavat uutta luuta. Bisfosfonaattien sitoutuminen luuhun ja toiminta perustuu niiden kemialliseen rakenteeseen. Typeä sisältävien bisfosfonaattien antiresorptiivinen teho on suurempi kuin typeä sisältämättömän. Niiden vaikutusmekanismi riippuu siitä, sisältävätkö ne typeä vai eivät. Typeä sisältävät bisfosfonaatit vaikuttavat osteoklastien solunsisäiseen biosynteesiin reittiin, niin sanottuun mevalonaattitiehen, ja häiritsevät osteoklastien toimintaa ja voivat aiheuttaa sen apoptoosin. Typeä sisältämättömät bisfosfonaatit vaikuttavat osteoklastien ATP-metaboliaan ja siten heikentävät niiden toimintaa. Denosumabi on RANKL:n monoklonaalinen vasta-aine. Estämällä RANKL:n toimintaa se estää osteoklastien esiasteiden kypsymisen osteoklasteiksi. Tästä seuraa luun resorption väheneminen.

Sitä miten bisfosfonaatit ja denosumabi aiheuttavat leukojen osteonekroosin, ei vielä tunneta tarkasti. Leukojen osteonekroosi voi johtua siitä, että luu ei pysty vastaamaan lisääntyneen remodellaation ja korjautumisen tarpeeseen, joka luussa on syntynyt fysiologisen stressin (pureskelun), hampaan poiston, proteesin aiheuttamaan ärsytyksen tai hampaan infektoitumisen vuoksi. On myös epäilty, että osteonekroosi voisi johtua bisfosfonaattien antiangiogeneettisistä ominaisuuksista. Myös suun bakteeriympäristöllä on epäilty olevan vaikutusta osteonekroosin synnyin kanssa. On epäilty että osteonekroosi voi olla

Actinomyces-infektion aiheuttama osteomyeliitti. Toksista vaikutusta oraaliepiteeliin ja farmakogeneettistä alttiutta on epäilty osteonekroosin aiheuttajaksi.

Potilaalla voidaan katsoa olevan bisfosfonaateista johtuva leukojen osteonekroosi, jos heitä hoidetaan tai on aiemmin hoidettu bisfosfonaateilla ja suun ja leukojen alueella on ollut paljastuneen luun alue vähintään kahdeksan viikkoa eikä alu-eelle ole annettu sädehoitoa. Yleisemmin leesio sijaitsee alaleuassa kuin yläleuassa. Paljastuneen luun alue voi olla oireeton tai oireilla esimerkiksi kipuna tai epämiellyttävänä tuntemuksena, limakalvon punoituksena, turvotuksena tai esimerkiksi hampaiden liikkuvuutena. Vakavuusasteensa mukaisesti osteonekroosi voidaan luokitella kolmeen luokkaan.

BRONJ:n riskitekijät luokitellaan paikallisiin, systeemisiin, demografisiin ja lääkkeeseen liittyviin riskitekijöihin. Lääkkeisiin liittyviä tekijöitä ovat bisfosfonaatin annostelutapa sekä lääkkeen voimakkuus ja lääkityksen kesto. Suonensisäisesti annettu bisfosfonaattihoito aiheuttaa suuremman riskin kuin oraalinen annostelu, ja hoidon keston sekä annostuksen lisääntyminen lisää BRONJ:n riskiä verrattuna lyhyempään terapiaan. Ikääntyneempien riski on suurempi kuin nuorten potilaiden. Systeemisiä riskitekijöitä ovat kortikosteroidilääkitys, diabetes, erytropoietiini-lääkitys, munuais-dialyysi, syklofosfamidi-lääkitys, tupakointi, alkoholin käyttö, huono suuhygienia ja kemoterapeuttiset aineet. Paikallisia riskitekijöitä ovat äskettäiset dentoalveolaariset toimenpiteet, kuten hampaan poisto, implantointi, periapikaalinen kirurgia ja parodontaalikirurgia. Lisäksi paikallisia anatomisia tekijöitä, kuten toruksia ja teräviä mylohyoidaaliharjanteita voidaan pitää riskitekijöinä, samoin kuin aktiivista parodontiittia, kariesta, irrotettavien proteesien aiheuttamaa traumaa, dentaalista abskessia ja epäonnistunutta juurihoitoa.

BRONJ-leesioista otetut histologiset näytteet eroavat toisistaan hieman tutkimuksesta riippuen, sillä näytteet on voitu ottaa taudin eri vaiheissa. Näytteissä on havaittu mm. nekroottista luuta, inflammatorisia soluja näytteestä riippuen sekä bakteerikolonisaatiota.

Vielä vuonna 2007 ajateltiin, että tulevaisuudessa BRONJ-diagnostiikkaa saattaa helpottaa virtsasta tai verestä mitattavat N-telopeptidi (NTx) ja C-telopeptidi (CTx) -tasot. misen aikana. Niiden pitoisuudet laskevat bisfosfonaattihoitoa aikana ja tasoja monitoroimalla uskottiin voitavan ennustaa osteonekroosin kehittymisen riskiä. Uusien tutkimustulosten mukaan CTx- ja NTx -tasot ennustavat heikosti BRONJ:n riskiä, eikä niitä suositella otettavaksi.

BRONJ:a epäiltäessä on otettava huomioon seuraavat erotusdiagnostiset vaihtoehdot. Osteonekroosin sijasta potilaalla voi olla hampaan poiston jälkeinen alveoliitti (ns. dry socket, alveolaarinen osteiitti), sinuiitti, gingiviitti, parodontiitti, karies, periapikaalinen parodontiitti tai purentaelimistön toimintahäiriöt (TMD). Malignin leesio mahdollisuus tulee huomioida. Tietyt semento-osseaalisen dysplasian muodot, joissa esiintyy sekundääristä sekvekstroitumista, on otettava huomioon. Myös ns. spontaanin sekvestroitumisen mahdollisuus on otettava huomioon.

Leukojen osteonekroosin hoitoon ei ole olemassa tehokasta, näyttöön perustuvaa hoitoa. Hoitolinjat jaetaan konservatiiviseen ja kirurgiseen hoitoon. Konservatiiviseen hoitoon kuuluu desinfioiden suuhuuhteiden, kuten klooriheksidiin käyttö sekä antibioottihoito tarvittaessa. Optimaalisen suuhygienian ylläpito ja aktiivisten hammas- ja parodontaalisaireuksien hoito ja eliminointi ovat osa konservatiivista hoitoa. Kirurgiseen hoitoon kuuluu nekroottisten luokappaleiden poisto ja alueen sulkeminen limakalvoperiostiläpällä. Bisfosfonaattihoidon tauotusta tulee harkita sekä konservatiivisen että kirurgisen hoidon yhteydessä. Tulokset tauotuksen hyödyllisyydestä ovat risitriitaisia, sillä bisfosfonaattien puoliintumisajat luustossa ovat pitkät. Kansainvälisen BRONJ-työryhmän suosittelee uudessa suosituksessa BRONJ:iin sairastuneen syöpäpotilaan bisfosfonaattilääkityksen tauottamista siihen saakka, kunnes haava on peittynyt epitelisoituneella pehmytkudoksella.

BRONJ:a voidaan ehkäistä optimoimalla suun terveys ennen lääkeyksen aloittamista. Huonoennusteiset hampaat poistetaan ja tulehdukset hoidetaan. Myös irtoproteesien kunto tulee tarkistaa, sillä irtoproteesien aiheuttama trauma voi aiheuttaa BRONJ:n puhkeamisen. Säännöllinen hammashoito on tärkeää myös lääkeyksen aloittamisen jälkeen. Mikäli potilaalle pitää tehdä dentoalveolaarikirurginen toimenpide lääkeyksen aloittamisen jälkeen, lääkeyksen tauottamista tulee harkita tapauskohtaisesti.



## 7 TUTKIMUKSEN TOTEUTUS

### 7.1 Johdanto

Tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia Oulun yliopistollisessa sairaalassa Hammas- ja suusairauksien klinikalla vuosina 2003–2014 diagnosoituja ja hoidettuja bisfosfonaatti- ja denosumabilääkityksen aiheuttamia leukojen osteonekroositapauksia. Potilaita oli yhteensä 43 kappaletta. Aineisto kerättiin OYS:n potilastietoarkiston potilaskertomuksista. Tietoa kerättiin potilaiden käyntimääristä, taudin mahdollisista riskitekijöistä, hoitolinjoista sekä seurannasta.

Suurimmalle osalle potilaista antiresorptiivinen lääkitys oli määrätty syövän luustometastaasien hoitoon ja lääkitys oli annettu suonensisäisesti. Joukossa oli myös potilaita, jotka olivat saaneet lääkityksen suun kautta osteoporoosin hoitoon. Potilaat olivat saaneet antiresorptiivista lääkitystä vaihtelevan pituisia aikoja ennen osteonekroosin puhkeamista. Lääkityksen keston keskiarvo oli 31kk. Potilaista 63 %:lla osteonekroosin puhkeamista ei edeltänyt dentoalveolaarikirurginen toimenpide, kuten hampaan poisto. Lähes kaikilla potilailla oli osteonekroosin riskiä lisääviä systeemisiä riskitekijöitä. Potilaita hoidettiin sekä kirurgisesti että konservatiivisesti. Konservatiiviseen hoitoon kuului esimerkiksi antibioottien sekä antimikrobisten suuvesien käyttö. Kirurgisessa hoidossa potilaalta poistettiin nekroottisia luusekvestereitä nekroosialueelta. Kirurgista hoitoa saaneilla oli enemmän käyntejä Hammas- ja suusairauksien klinikalla kuin konservatiivista hoitoa saaneilla. Seuranta-aikana potilaista parantui varmuudella 33 %.

### 7.2 Tutkimuksen aineisto

Potilaiksi valittiin 1.1.2003–31.12.2014 Oulun yliopistollisen sairaalan (OYS) hammas- ja suusairauksien klinikalle BRONJ:n vuoksi hoitoon otetut potilaat, jotka ovat saaneet diagnoosin tuolla aikavälillä. Haku tehtiin OYS:n potilasarkiston poliklinikka- ja hoidonpäättymisilmoitusrekisteristä käyttäen diagnoosikoodia M87.1 (Lääkeaineen aiheuttama luukuolio) ja rajaamalla potilaat hammas- ja suusairauksien klinikalla hoidettuihin potilaisiin. Aineistosta suljettiin pois potilaat, jotka olivat saaneet diagnoosikoodin M87.1, mutta osoittautuneet negatiivisiksi epäilyiksi. Tutkimusaineisto kerättiin käyttäen tutkittavien potilastietoja, jotka saatiin OYS:n potilastietojärjestelmästä.

Aineistoon kerättiin tiedot potilaiden iästä taudin toteamishetkellä, sukupuolesta ja bisfosfonaattilääkityksen kestosta. Lisäksi kerättiin tiedot siitä, mitä vaikuttavaa ainetta potilaille annettu bisfosfonaattilääkitys sisälsi, mihin sairauteen sitä oli määrätty ja mikä oli lääkityksen antotapa.

Taudin riskitekijöistä kirjattiin tiedot siitä, edelsikö BRONJ:n puhkeamista dentoalveolaarikirurginen toimenpide. Potilaille, joille BRONJ kehittyi ikään kuin spontaanisti, oli myös muita riskitekijöitä taudille. Riskitekijöiksi laskettiin potilaan mahdollinen tupakointi, diabetes (sekä tyyppi I että II), systeemisesti saatu glukokortikoidilääkitys, irtoproteesien käyttö nekroosialueella ja potilaan saama sytostaattihoito. Glukokortikoidilääkitykseksi laskettiin ainoastaan systeemiset glukokortikoidivalmisteet ja tiedot esimerkiksi astman hoitoon käytettävien inhaloitavien glukokortikoidien käytöstä jätettiin aineiston ulkopuolelle.

Nekroosialueet luokiteltiin ylä- ja alaleukaan sijoittuviin leesioihin. Hoitolinjauksista tutkittiin mahdollisten antibioottien tai suuhuuhdeiden käyttö hoidon tukena, bisfosfonaattilääkityksen mahdollinen tauottaminen hoidon aikana, se saiko potilas konservatiivista vai kirurgista hoitoa, kuinka monta käyntikertaa potilaalle tuli ja saiko potilas muun erikoisalalan hoitoa hammas- ja suusairauksien klinikalla.

Käyntimäärien lisäksi kerättiin tiedot potilaiden seuranta-ajoista. Potilaan seuranta alkoi sillä hetkellä kun hän tuli ensimmäisen kerran hoitoon Hammas- ja suusairauksien klinikalle leukojen osteonekroosin vuoksi ja päättyi joko potilaan viimeiseen käyntikertaan tai 30.11.2015 mikäli potilas oli edelleen seurannassa. Potilaiden seuranta-aika määritettiin kuukauden tarkkuudella. Mikäli potilaalla oli vain yksi käyntikerta hammas- ja suusairauksien klinikan kirurgian erikoisalalla, hänen seuranta-aikansa oli 0 kk.

## 7.3 Tutkimuksen tulokset

### 7.3.1 Potilaiden perustiedot

Potilaita oli yhteensä 43, joista miehiä hieman enemmän kuin naisia (25, 58 % miehiä ja 18, 42 % naisia). Potilaat olivat taudin toteamishetkellä pääasiassa melko iäkkäitä keski-ikäisen taudin toteamishetkellä ollessa 67,4 vuotta. Nuorin sairastunut oli 31-vuotias ja vanhin 85-vuotias BRONJ:n toteamishetkellä. Keskimäärin potilas oli saanut 31kk bisfosfonaattilääkitystä ennen osteonekroosin toteamista. Lääkityksen kesto on arvioitu mahdollisimman tarkasti niiden tietojen pohjalta, jotka tutkimuksessa oli käytettävissä.

### 7.3.2 Tiedot lääkityksestä ja perussairaudesta

**Taulukko 1.** Potilaiden perustiedot

Lääkitys	
Lääkityksenä bisfosfonaatti yksin	23 (53 %)
Lääkityksenä denosumabi yksin	12 (28 %)
Lääkityksenä bisfosfonaatti ja denosumabi	8 (19 %)
Antotapa	
Antotapa i.v.	36 (84 %)
Antotapa p.o.	4 (9 %)
Antotapa p.o.+i.v.	3 (7 %)
Vaikuttava aine	
Bisfosfonaattien vaikuttavat aineet	
Tsoledronihappo (Zometa®)	25 (78 %)
Alendronaatti (Alendronat®, Fosamax®)	4 (13 %)
Klodronaatti (Bonafos®)	2 (6 %)
Ibandronaatti (Bondronat®)	1 (3 %)
Denosumabia saaneet potilaat	
Denosumabi (Xgeva®, Prolia®)	20 (47 %)
Sairaus, johon lääkitys on määrätty	
Eturauhassyöpä	17 (40 %)
Multippeli myelooma	11 (26 %)
Rintasyöpä	7 (16 %)

Osteoporoosi	4 (9 %)
Plasmasytooma	1 (2,3 %)
Kilpirauhassyöpä	1 (2,3 %)
Munuaissyöpä	1 (2,3 %)
Leiomyosarkooma	1 (2,3 %)
Lääkityksen keston keskiarvo BRONJ:n toteamishetkellä	31kk
Lääkityksen keston mediaani	18kk

### 7.3.3 Dentoalveolaarikirurgian yhteys osteonekroosiin

Dentoalveolaarikirurgista toimenpidettä, esimerkiksi hampaan poistoa, pidetään tärkeänä BRONJ:n riskitekijänä (Khan ym. 2015). 15 potilaalla (35 %:lla potilasaineistosta) osteonekroosin puhkeamista edelsi dentoalveolaarikirurginen toimenpide. 27 potilaalla (63 %:lla potilasaineistosta) osteonekroosin puhkeamista ei edeltänyt dentoalveolaarikirurginen toimenpide. Yhden potilaan tiedoissa ei ollut minkäänlaista tietoa siitä, edelsikö BRONJ:a kirurginen toimenpide.

Kaikista potilaista 12 potilaalle, (28 %:lle) oli varmuudella tehty hampaiston saneeraus ennen bisfosfonaattihoidon aloitusta. Nämä potilaat oli hoidettu hammas- ja suusairauksien klinikalla joko ennen sytostaatti- tai luustolääkityksen aloittamista. Potilaista 6 (14 %) oli käynyt hammas- ja suusairauksien klinikalla saneeraustarpeen arvioinnissa, mutta heillä ei ollut tarvetta saneeraukselle joko hampaiston hyväkuntoisuuden tai täyden hampaattomuuden vuoksi. Potilaista 21 (49 %) kohdalla ei ollut tiedossa, oliko potilaan hampaisto saneerattu ennen luustolääkityksen aloittamista. Kahdelle potilaalle ei ollut varmuudella tehty hampaiston saneerausta ennen luustolääkityksen aloittamista ja yhdelle potilaalle saneeraus voitiin tehdä vasta luustolääkityksen aloittamisen jälkeen.

Potilailla, joiden BRONJ:n puhkeamista edelsi dentoalveolaarikirurginen toimenpide, oli myös muita riskitekijöitä tilan puhkeamiselle. Heistä kahdella (13 %:lla) oli systeeminen glukokortikoidilääkitys, heistä vain yksi (7 %) tupakoi varmuudella, neljällä (27 %:lla) oli diabetes ja niin ikään neljällä (27 %) oli irtoproteesit nekroosialueella (Taulukko 2). Heistä 10 (67 %) oli saanut sytostaatteja (Taulukko 2). Yhdellä (7 %) potilaalla oli kolme ja viidellä (33 %) potilaalla kaksi muuta riskitekijää sairaudelle kirurgisen toimenpiteen lisäksi (Taulukko

2). Yhdellä (7 %) potilaalla ei ollut yhtäkään taulukossa esitettyä systeemistä riskitekijöitä BRONJ:n puhkeamiselle.

**Taulukko 2.** Potilaat, joiden osteonekroosin puhkeamista edelsi dentoalveolaarikirurginen toimenpide

	Oliko potilas saanut systeemisiä glukokortikoideja	Tupakoiko potilas	Oliko potilaalla tyypin I tai II diabetes	Oliko potilaalla irtoproteesit nekroosialueella	Oliko potilas saanut sytostaatteja
1.	ei	kyllä	ei	ei	ei
2.	kyllä	ei	kyllä	ei	ei
3.	ei	ei	ei	kyllä	kyllä
4.	ei	ei	ei	ei	kyllä
5.	ei tietoa	ei	ei	ei	kyllä
6.	ei	ei	ei	ei	kyllä
7.	ei	ei	ei	ei	kyllä
8.	ei	ei	ei	ei	kyllä
9.	ei	ei	kyllä	kyllä	kyllä
10.	ei	ei	ei	ei	ei
11.	ei tietoa	ei tietoa	ei tietoa	kyllä	kyllä
12.	kyllä	ei tietoa	ei tietoa	ei	kyllä
13.	ei	ei	ei	ei	kyllä
14.	ei	ei	kyllä	kyllä	ei
15.	ei	ei	kyllä	ei	ei

#### 7.3.4 Muut riskitekijät

Potilaista, joiden BRONJ:n puhkeamista ei edeltänyt dentoalveolaarikirurginen toimenpide, 30 %:lla oli BRONJ:n toteamishetkellä glukokortikoidilääkitys, 26 %:lla oli tyypin I tai II diabetes ja 41 %:lla oli irtoproteesi paljastuneen luun alueella (Taulukko 3). Potilaista, joiden BRONJ:n puhkeamista ei edeltänyt dentoalveolaarikirurginen toimenpide, 44 % oli saanut sytostaatteja ennen nekroosialueen kehittymistä (Taulukko 3). Potilaista, joiden BRONJ:n puhkeamista ei edeltänyt dentoalveolaarikirurginen toimenpide, tupakoi varmuudella 19 %, varmuudella tupakoimattomia oli 63 % (Taulukko 3).

Potilaista, joiden BRONJ:n puhkeamista ei edeltänyt dentoalveolaarialueen kirurginen toimenpiden, 15 %:lla oli 3 riskitekijää, 37 %:lla 2 riskitekijä ja 41 %:lla 1 riskitekijä

(Taulukko 3). Riskitekijöiksi laskettiin systeeminen glukokortikoidilääkitys, tupakointi, tyyppin I tai II diabetes, irtoproteesit nekroosialueella ja potilaan saama sytostaattihoito. Potilaista, joiden BRONJ:n puhkeamista ei edeltänyt dentoalveolaarikirurginen toimenpide, ainoastaan yhdellä ei ollut varmuudella yhtään systeemistä riskitekijää, yhdellä potilaalla tiedot tupakoinnin ja oraalisten glukokortikoidien saamisesta puuttuivat, mutta hänellä ei ollut muita riskitekijöitä (Taulukko 3).

**Taulukko 3.** Potilaat, joiden osteonekroosin puhkeamista ei edeltänyt alueelle tehty dentoalveolaarinen kirurgia

	Oliko potilas saanut systeemisiä glukokortikoideja	Tupakoiko potilas	Oliko potilaalla tyyppin I tai II diabetes	Oliko potilaalla irtoproteesit nekroosialueella	Oliko potilas saanut sytostaatteja
1.	kyllä	kyllä	ei	ei	kyllä
2.	ei tietoa	ei tietoa	kyllä	kyllä	kyllä
3.	ei tietoa	ei tietoa	ei	ei	ei
4.	ei	ei	kyllä	ei	kyllä
5.	kyllä	ei tietoa	ei	ei	ei tietoa
6.	ei tietoa	ei tietoa	ei tietoa	ei	kyllä
7.	ei	ei	ei	kyllä	ei
8.	ei	ei	ei	kyllä	ei
9.	ei	ei	ei	ei	kyllä
10.	kyllä	ei	kyllä	ei	ei
11.	kyllä	kyllä	ei	ei	kyllä
12.	ei	ei	ei	kyllä	kyllä
13.	kyllä	kyllä	ei	ei	kyllä
14.	ei	kyllä	ei	ei	kyllä
15.	ei	ei	ei	kyllä	ei
16.	kyllä	ei	kyllä	ei	ei
17.	ei	ei	ei	ei tietoa	kyllä
18.	ei	ei	ei	kyllä	ei
19.	kyllä	ei	kyllä	ei	ei
20.	kyllä	ei	kyllä	ei	ei
21.	ei	ei tietoa	ei	kyllä	ei
22.	ei	kyllä	ei	ei	kyllä
23.	ei	ei	ei	kyllä	ei
24.	ei	ei	kyllä	kyllä	ei
25.	ei	ei	ei	ei	ei

26.	ei	ei	ei	kyllä	ei
27.	ei	ei	ei	kyllä	kyllä

### **7.3.5 Leesioiden sijainti ja lääkityksen tauotus**

BRONJ tulee useammin ala- kuin yläleukaan (Lam ym. 2007). Aineiston potilaista 31:llä (72 %:lla) paljastuneen luun alue sijaitti alaleuassa. Neljällä potilaalla (9 %) paljastuneen luun alue sijaitti tutkimusaikana sekä ylä- että alaleuassa. Pelkästään yläleuassa sijaitsevia paljastuneen luun alueita oli 8 potilaalla (19 %). Aineiston potilaista peräti 81 %:lla oli leesio alaleuassa. Leesion sijaitseminen alaleuassa oli siten huomattavasti yleisempää kuin leesion sijaitseminen yläleuassa.

BRONJ:n toteamisen jälkeen 26 potilaan (60 %) bisfosfonaatti- tai denosumabilääkitys lopetettiin ja 4 potilaan (9 %) lääkitystä ei lopetettu. Yhden potilaan luustolääkitys oli jo lopetettu ennen BRONJ:n toteamista. Yhdeksän potilaan (21 %) kohdalla potilasasiakirjoissa ei ollut tietoa lääkityksen lopettamisesta. Kahden potilaan kohdalla lääkitys ilmeisesti lopetettiin, mutta siihen ei voinut saada varmuudella vahvistusta potilasasiakirjoista.

### **7.3.6 Desinfioiden suuhuuhteiden ja antibioottien käyttö**

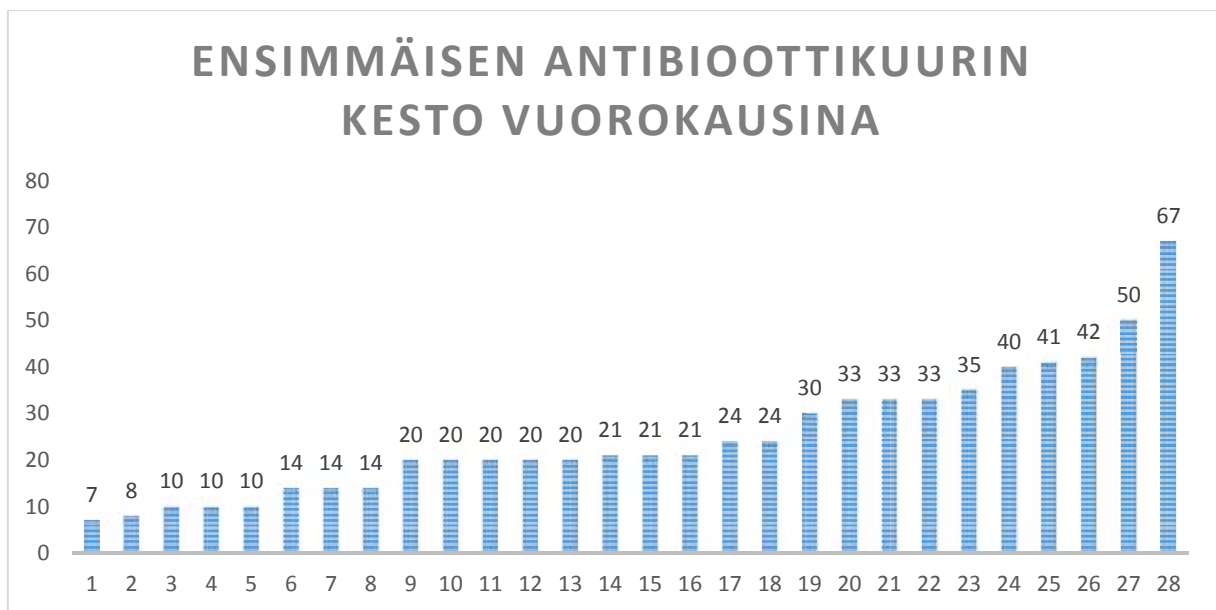
Käytännössä kaikki potilaat käyttivät desinfioiden suuhuuhdetta nekroottisen alueen hoidossa, sillä potilaista vain yhtä ei ohjeistettu käyttämään desinfioiden suuhuuhdetta. Loput 42 potilasta ohjeistettiin käyttämään joko klooriheksidiiniä tai suolavesipurskutteluja. Yleisimmin ohjeistettiin käyttämään klooriheksidiiniä, jota suositeltiin 34 potilaalle (81 %), keittosuolaa sekä klooriheksidiiniä 7 potilaalle (17 %) ja pelkkää keittosuolaa 1 potilaalle (2 %).

Potilaista 30:lle (70 %:lle) määrättiin antibiootit heidän ollessa hoidossa hammas- ja suusairauksien klinikalla. Potilaista 16 (53 % antibioottilääkityksen saaneista) ensimmäisenä määrätty antibiootti oli V-penisilliini (Medicillin, V-pen). Viidelle potilaalle (17 % antibioottilääkityksen saaneista) ensimmäisenä määrättiin V-penisilliinin ja metronidatsolin yhdistelmä. Kuudelle potilaalle (20 % antibioottilääkityksen saaneista) ensimmäisenä määrätty antibiootti oli klindamysiini (Dalacin). Kaksi potilasta (7 % antibioottilääkityksen

saaneista) sai ensimmäisenä doksisykliini-kuurin (Doximycin). Yksi potilas (3 %) sai ensimmäiseksi antibiootikseen amoksisilliinia (Amorion).

Potilaan ensimmäisen antibioottikuurin yhtäjaksoinen kesto määritettiin potilasaineistosta. Potilaalle saatettiin määrätä alkuun esimerkiksi 7-14 vuorokauden mittainen antibioottikuuri, jota jatkettiin seuraavalla käyntikerralla siten, että kuuri jatkui yhtäjaksoisena. Tämän ensimmäisen antibioottikuurin yhtäjaksoinen kesto määritettiin potilastietojen perusteella vuorokauden tarkkuudella. Antibioottihoitoa saaneista 30 potilaasta 2 kohdalla antibioottihoidon pituutta ei voitu määrittellä. Loppujen 28 potilaan kohdalla antibioottikuurien pituus vaihteli 7 vuorokaudesta 67 vuorokauteen (Kuva 5). Ensimmäisen kuurin pituuden keskiarvo oli 25,1 vuorokautta. Antibioottihoidon käytöstä parantuneilla potilailla on lisätietoa Taulukossa 6.

**Kuvio 5.** Potilaiden ensimmäisen antibioottikuurin kesto vuorokausina



### 7.3.7 Potilaiden käynnit hammas- ja suusairauksien klinikalla

Potilaat joutuivat käymään BRONJ:n takia säännöllisesti hammas- ja suusairauksien klinikan suu- ja leukakirurgian poliklinikalla seurannassa. Potilaskertomuksesta laskettiin se, montako käyntiä potilaalla on ollut suu- ja leukakirurgian erikoisalalla alkaen BRONJ:n toteamishetkestä 30.11.2015 saakka (Taulukko 4). Määrässä ovat mukana poliklinikkakäyntien lisäksi mahdolliset kirurgiset operaatiot. Potilaan mahdollisia soittoaikoja suu- ja leukakirurgialle ei sisällytetty tähän määrään.



Potilaista 47 % (taulukko 4) sai hammas- ja suusairauksien klinikalla muun kuin suu- ja leukakirurgian erikoisalalan hoitoa, tyypillisimmin protetiikan ja parentafysiologian specialistin hoitoa. Potilaita kävi lisäksi kariologian ja endodontian, parodontologian sekä suun limakalvosairauksien erikoisalojen hoidossa. Poliklinikkakäyntien lisäksi potilailla saattoi olla soittoaikoja suukirurgille. Lisäksi heidän hoitoonsa osallistui myös röntgenosasto, sillä potilaista otettiin sekä PTG- että KKTT-kuvia hoidon aikana.

Potilaista 42 % (Taulukko 4) operoitiin kirurgisesti BRONJ:n takia. Operaatiot tehtiin joko yleisanestesiassa tai paikallispuudutuksessa. Yleensä operaatioissa irroteltiin nekroottisen luun kappaleita ja tasoiteltiin teräviä luusärmiä ja alue suljettiin limakalvoperiostikielekkeellä. Lähes kaikilta aineiston potilailta poistettiin pieniä nekroottisia luusärmiä esimerkiksi ekskavaattoria käyttäen suu- ja leukakirurgian poliklinikkakäyntien yhteydessä, mutta varsinaiseksi kirurgiseksi toimenpiteiksi tässä tutkimuksessa laskettiin toimenpiteet, jotka tehtiin leikkaussalissa joko yleisanestesiassa tai paikallispuudutuksessa ja jotka olivat selkeästi laajempia kuin pienten nekroottisten palasten irrottelut. Kaikista kirurgisesti operoiduista potilaista 14 tehtiin yksi leikkaus, yksi potilas leikattiin kahdesti ja kolme potilasta jouduttiin operoimaan kolme kertaa.

**Taulukko 4.** Potilaiden käyntimäärät Hammas- ja suusairauksien klinikalla sekä muiden erikoisalojen hoidon saanti

	Kaikki potilaat	Kirurginen hoito	Ei kirurgista hoitoa
Potilaiden määrä, n	43	18	25
Käynnit hammas- ja suusairauksien suu- ja leukakirurgian erikoisalalla, käyntimäärien keskiarvo	7,6 käyntiä	12 käyntiä	4,4 käyntiä
Moniko potilaista sai muun erikoisalalan hoitoa hammas- ja suusairauksien klinikalla, n(%)	20 (47 %)	11 (61 %)	9 (25 %)

Kirurgisesti hoidetuilla potilailla oli keskimäärin 172 % enemmän käyntejä suu- ja leukakirurgian erikoisalalla kuin potilailla, jotka eivät saaneet kirurgista hoitoa (Taulukko 4).

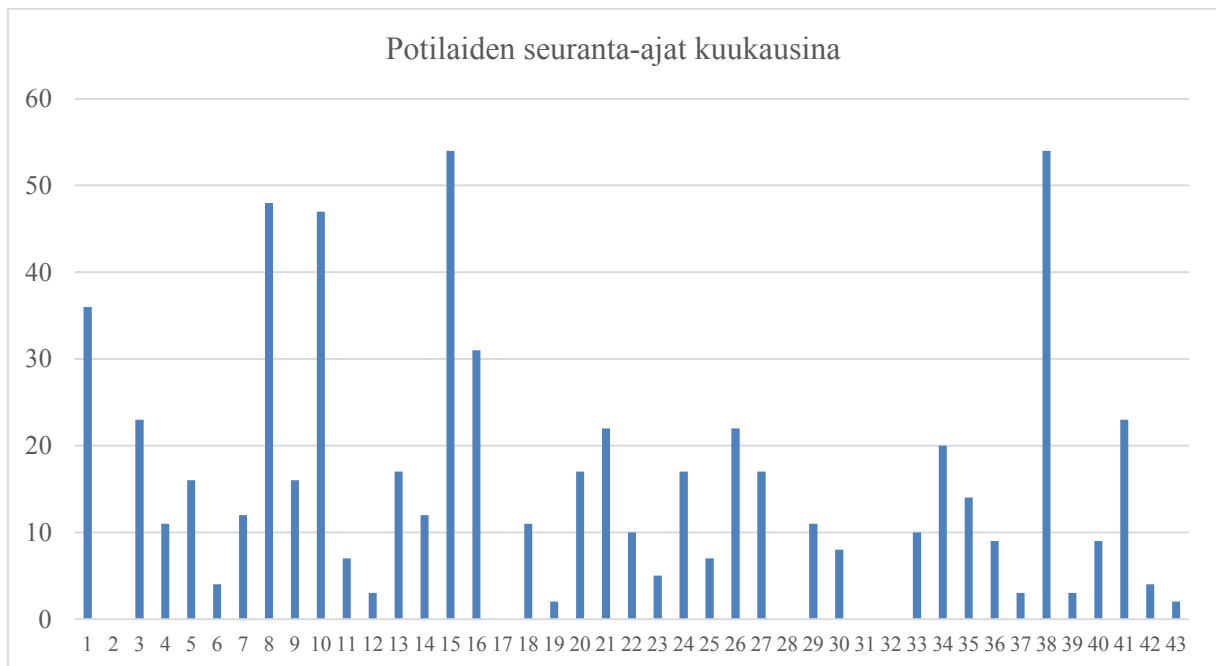
Kaikista potilaista 47 % oli saanut yhden tai useamman, muun kuin suu- ja leukakirurgian erikoisalalan hoitoa hammas- ja suusairauksien klinikalla (Taulukko 4). Muun erikoisalalan hoitoa saaneista 65 % oli saanut protetiikan, 35 % kariologian tai endodontian, 15 %

parodontologian ja 5 % limakalvosairauksien erikoisalojen hoitoa BRONJ:n toteamisen jälkeen.

### 7.3.8 Seuranta

Seuranta-ajat vaihtelivat 0 ja 54kk välillä (Taulukko 5). Seuranta-aikojen keskiarvo oli 14,8kk.

**Taulukko 5.** Potilaiden seuranta-ajat kuukausina. Tyhjässä palkissa seuranta-aika on 0 kk.



Potilaista 10 (23 %) oli 30.11.2015 edelleen seurannassa Hammas- ja suusairauksien klinikalla ja heidän seurantansa jatkui edelleen. Potilaiden seurannan päättyminen johtui pääasiassa kolmesta syystä. Potilas menehtyi, potilaan seuranta jatkui muualla tai potilaalla ei ollut enää tarvetta seurannalle. Potilaista 16 (37 %) seuranta päättyi potilaan menehtymisen vuoksi. Potilaista 6 (14 %) seuranta siirtyi joko keskussairaaloiden suusairauksien poliklinikalle tai terveyskeskukseen hoitavalle hammaslääkärille tai suukirurgille. Kuusi (14 %) potilaista ei tarvinnut enää seurantaa, minkä vuoksi hoito päättyi. Yhden potilaan hoito BRONJ:n osalta siirtyi korva-, nenä- ja kurkkutautien poliklinikalle. Yhden potilaan hoito päättyi, koska hän kieltäytyi hoidosta. Kahden potilaan seurannan päättymissyystä ei ollut tiedossa, hoito loppui vaikka potilaalle oli aikataulutettu seuraava käynti eikä potilas ollut menehtynyt. Yhden potilaan osalta tieto seurannan päättymisen syystä on jäänyt kirjaamatta aineistonkeruuvaiheessa.

### 7.3.9 Potilaiden parantuminen

Kaikista potilaista 14 (33 %) parantui, eli viimeisimmällä suu- ja leukakirurgian poliklinikkakäynnillä paljastuneen luun alue oli peittynyt limakalvolla täydellisesti. Tässä ryhmässä oli yksi potilas, jonka paljastuneen luun alue oli peittynyt limakalvolla jo aiemmin, mutta sairaus oli uusiutunut ja sen jälkeen parantunut uudestaan. Parantuneiden ryhmästä 8 oli saanut kirurgista hoitoa BRONJ:n takia ja 6 pelkästään konservatiivista hoitoa.

Parantuneista 11 (79 %:lla) luustolääkitys tauotettiin varmuudella, kolmen potilaan kohdalla tietoja ei ollut varmuudella saatavilla, mutta ilmeisesti lääkitys tauotettiin. Voidaan siis ajatella että kaikkien parantuneiden potilaiden luustolääkitys tauotettiin. Parantuneista potilaista 11 (79 %) oli saanut antibioottikuurin hoidon aikana Hammas- ja suusairauksien klinikalta, yksi potilas oli saanut antibioottikuurin muualta, muttei enää Hammas- ja suusairauksien klinikalla hoidossa ollessaan (Taulukko 6). Parantuneista vain 2 ei ollut saanut antibioottihoitoa BRONJ:n takia, mutta on mahdollista että potilas on saanut antibioottia muun sairauden takia ja tällä on voinut olla vaikutusta BRONJ:n paranemiseen (Taulukko 6).

Parantuneista vain 3 potilaalla (21 %) oli systeeminen glukokortikoidilääkitys BRONJ:n toteamishetkellä. Yhden potilaan kohdalla tietoa glukokortikoidilääkityksestä ei ollut saatavilla. Parantuneista potilaista 10:llä (71 %) ei ollut glukokortikoidilääkitystä. Kaikista potilaista 23 %:lla oli varmuudella glukokortikoidilääkitys BRONJ:n toteamishetkellä (Taulukko 2, Taulukko 3).

**Taulukko 6.** Parantuneiden potilaiden tietoja

Mihin sairauteen saanut luustolääkityksen	Potilaan ikä BRONJ:n toteamishetkellä	Kummasa leuassa BRONJ oli	Mitä lääkitystä potilas oli saanut	Luustolääkkeen antotapa	Oliko potilaalla systeemin glukokortikoidilääkitystä	Määrättiin potilaalle antibioottilääkitys hamsussa
rintasyöpä	49	ala	bisfosfonaatti	i.v.	ei	kyllä
rintasyöpä	78	ala	denosumabi	i.v.	ei	kyllä
osteoporoosi	63	ala	bisfosfonaatti	p.o.	ei	kyllä
osteoporoosi	67	ala	bisfosfonaatti	p.o.	kyllä	saanut antibiootit muualta

multippeli myelooma	44	ala	bisfosfonaatti	i.v.	ei tietoa	ei
multippeli myelooma	66	ala	bisfosfonaatti	i.v.	ei	kyllä
multippeli myelooma	80	ala	denosumabi	i.v.	kyllä	kyllä
multippeli myelooma	57	ylä	bisfosfonaatti	i.v.	kyllä	kyllä
multippeli myelooma	60	ylä	bisfosfonaatti	i.v.	ei	ei
eturauhass yöpä	64	ylä	bisfosfonaatti + denosumabi	i.v.	ei	kyllä
eturauhass yöpä	74	ala	bisfosfonaatti	i.v.	ei	kyllä
eturauhass yöpä	78	ala	bisfosfonaatti	i.v.	ei	kyllä
leiomyosarkooma	57	ylä	denosumabi	i.v.	ei	kyllä
kilpirauhas syöpä	63	ylä	denosumabi	i.v.	ei	kyllä

Koko tutkimusaineistosta 23 potilasta (53 %) ei varmuudella parantunut tutkimusaikana. Potilaille oli siten paljastuneen luun alue tai yhteys limakalvon läpi luun pinnalle (fisteli) viimeisimmällä käynnillään suu- ja leukakirurgian poliklinikalla. Viiden potilaan (12 %) kohdalla tietoa ei varmuudella saatu. Näissä tapauksissa 3 potilaan hoito oli jatkunut muualla, yksi potilaista kieltäytyi hoidosta ja yksi potilas putosi seurantajärjestelmästä tuntemattomasta syystä. Yhden potilaan kohdalla tieto mahdollisesta paranemisesta oli jäänyt kirjaamatta aineistonkeruuvaiheessa. Parantumattomien ryhmässä yksi potilas oli jo parantunut aiemmin, mutta hänen kohdallaan BRONJ uusiutui eikä enää parantunut uudestaan.

#### **Taulukko 7.** Mitä parantumattomille potilaille tapahtui

	Potilas menehtyi	Potilaan seuranta jatkuu hammas- ja suusairauksilla	Potilaan seuranta jatkui muualla	Ei tarvetta seurannalle	Ei tiedossa	
Lukumäärä	11	6	3	2	1	Yht. 23

Potilaista, jotka eivät parantuneet BRONJ:sta, lähes puolet menehtyi hoidon aikana (Taulukko 7). Potilaista 9 seuranta jatkui, 6 Hammas- ja suusairauksien poliklinikalla ja 3 muualla. Kahdella potilaalla ei ollut parantumattomuudestaan huolimatta tarvetta jatkoseurannalle. Yhden potilaan osalta seurannan loppumisen syystä ei saatu tietoa (Taulukko 7).

#### 7.4 Pohdinta

Aineistossa potilaita oli yhteensä 43. Todellisuudessa BRONJ:a sairastavia potilaita on saattanut olla tuolla ajanjaksolla hieman enemmän kuin nyt saadussa aineistossa, sillä kaikkia tapauksia ei välttämättä ole tunnistettu luustolääkkeiden aiheuttamaksi osteonekroosiksi. Varsinkin taudin ensiraportoimisen jälkeisinä vuosina ongelmaa ei välttämättä ole tunnistettu, vaan potilaan on voitu epäillä sairastavan osteomyeliittiä. Ainakin yhtä aineiston potilasta oli pitkään hoidettu parodontologian osastolla epätyypillisenä parodontiittina, ennen kuin tauti sai oikean diagnoosinsa.

Potilaiden luustolääkityksen kestoa koskevat luvut eivät ole täysin tarkkoja, sillä neljän potilaan lääkityksen kestosta ei ollut lainkaan tietoa, ja neljän potilaan kohdalla tiedot olivat vain suuntaa-antavat. Osa lääkkeiden aloittamisajankohdista saattoi olla eri sairaalan tai perusterveydenhuollon tietojärjestelmissä tai paperisissa potilasarkistoissa, joihin tässä tutkimuksessa ei ollut pääsyä.

Lähes puolella aineiston potilaista (21 potilasta) ei ollut tiedossa se, oliko heidän hampaistonsa saneerattu ennen luustolääkityksen aloittamista. Saneeraus on saatettu tehdä perusterveydenhuollossa tai se on jäänyt tekemättä. Nykyisin yleislääkäreiden tietoisuus luustolääkityksen aiheuttamasta osteonekroosin riskistä on lisääntynyt, joten voidaan arvela että tulevaisuudessa yhä suurempi osa potilaista saneerataan.

Dentoalveolaarikirurginen toimenpide edelsi BRONJ:a vain 35 % potilaista. Enemmistö osteonekroositapauksista ei siis näyttäisi johtuvan alueelle tehdystä kirurgisesta toimenpiteestä. Tähän voi olla syynä se, että hammaslääkärit tietävät pidättäytyä kirurgisista toimenpiteistä BRONJ-riskin takia, mikäli potilas on saanut bisfosfonaatti- tai denosumabihoitoa. Kaikissa suun terveydenhuollon toimintayksiköissä etenkin yksityissektorilla ei välttämättä ole saatavilla potilaan ajantasaista lääkityslistaa. Mikäli potilaalle annetaan bisfosfonaatti- tai denosumabilääkitystä, potilaalle tulisi korostaa että lääkityksestä pitää aina mainita hammaslääkärin vastaanotolla.

Potilailla, joiden leukojen osteonekroosin puhkeamista ei edeltänyt dentoalveolaarikirurginen toimenpide, yleisimmät riskitekijät BRONJ:lle olivat sytostaattihoito ja irtoproteesi nekroosialueella (Taulukko 3). Valtaosa potilaista sairasti levinyttä syöpää, joten on luonnollista että potilaat ovat saaneet sytostaatteja. Irtoproteesin aiheuttama mekaaninen vaurio on voinut edesauttaa BRONJ:n puhkeamista hampaattomalla alueella. Systeemisten glukokortikoidien saaminen on voinut johtua potilaan syöpäsairaudesta tai muusta perussairaudesta, kuten reumasta. Edellä mainittujen riskitekijöiden lisäksi potilailla on saattanut olla jokin muu BRONJ:lle altistava riskitekijä, kuten parodontiitti tai anatomisesti taudille altis alue, kuten torus. Tiedot potilaiden tupakoinnista eivät välttämättä olleet ajan tasalla, sillä läheskään kaikkien potilaiden tiedoissa ei ollut merkintää potilaan tupakoinnista. Potilasasiakirjoissa täytyi olla maininta potilaan mahdollisesta tupakoimattomuudesta tai tupakoinnista, muuten potilaan kohdalle kirjattiin tiedon puuttuminen.

Potilailla, joiden BRONJ:n puhkeamista edelsi dentoalveolaarikirurginen toimenpide, oli vähemmän systeemisiä riskitekijöitä, kuin niillä potilailla, joiden BRONJ:a ei edeltänyt kirurginen toimenpide (Taulukko 2, Taulukko 3). Vain sytostaattien saaminen oli dentoalveolaarikirurgiaa saaneiden ryhmässä yleisempää (67 % vs. 44 %). Vähäisempi systeemisten riskitekijöiden määrä tässä ryhmässä näyttää tukevan oletusta siitä, että dentoalveolaarikirurgia yksin on merkittävä BRONJ:n riskitekijä. Kuitenkaan dentoalveolaarikirurgiaa saaneiden ryhmässä vain yhdellä potilaalla ei ole yhtään systeemistä riskitekijää, joten systeemisten riskitekijöiden voidaan ajatella edesauttavan kirurgisen toimenpiteen aiheuttaman osteonekroosin syntymistä ja lisäävän sen riskiä kirurgisen toimenpiteen jälkeen. Neljällä potilaalla kirurgiaa saaneiden ryhmässä oli irtoproteesit osteonekroosialueella. Potilaalla on voinut olla irtoproteesit, joiden jokin tukihammas on poistettu. Poistoalueelle on kehittynyt osteonekroosi, joka on voinut levitä irtoproteesien satuloiden alueelle.

Se, miksi potilaan bisfosfonaatti- tai denosumabilääkitystä ei aina lopetettu, saattaa johtua esimerkiksi potilaan huonosta yleisterveydentilasta. Mikäli potilaan odotettavissa oleva elinaika on ollut vain muutamia kuukausia, luustolääkityksen tauotuksesta on saatettu ajatella koituvan enemmän haittaa kuin hyötyä. Potilaan on saatettu ajatella kärsivän mahdollisesti luustokivuista, mikäli lääkitys lopetetaan. On myös voitu ajatella, että potilaan elinikä voi lyhentyä, mikäli lääkitys lopetetaan. Tutkimusnäyttö luustolääkityksen lopettamisen hyödyllisyydestä on ollut melko hataraa, ja aikaisemmat hoitokäytännöt saattavat poiketa nykyisistä. Nykyään kansainvälinen BRONJ-työryhmä suosittaa luustolääkityksen

lopettamista siihen asti kunnes potilaan nekroottisen luun alue on peittynyt epitelisoituneella limakalvolla (Khan ym. 2015).

Yleisin antimikrobinen hoito BRONJ:in tutkimusaineistossa oli klooriheksidiinipurskuttelu tai klooriheksidiini- ja suolavesipurskuttelujen yhdistelmä. Tällä on monia etuja antibioottihoitoon verrattuna. Klooriheksidiinillä on hyvä antimikrobinen teho suun bakteeriflooraan, sillä ei ole systeemisiä sivuvaikutuksia ja lisäksi purskuttelu poistaa mekaanisesti ruuantähteet ja muut ärsyttävät tekijät paljastuneelta luualueelta.

Aineistoon kerättiin tiedot potilaille määrätystä antibioottilääkityksestä hammas- ja suusairauksien klinikalla sekä se, mikä oli ensimmäinen antibiootti, joka määrättiin. Nämä potilaat olivat siis saattaneet saada antibioottilääkitystä jo ennen hoitoaan hammas- ja suusairauksien klinikalla. Osaa potilaista oli hoidettu perusterveydenhuollossa, yksityisvastaanotolla tai aluesairaaloitten suukirurgien toimesta vaihtelevan pituisia jaksoja ennen hoitoa OYS:ssa. Potilas on voinut saada antibioottilääkityksen myös muun sairauden kuin BRONJ:n hoitoon. Siksi kaikkien potilaiden ensimmäistä antibioottikuuria, joka määrättiin BRONJ:n hoitoon, oli mahdotonta määrittää samoin kuin todellisuudessa antibioottilääkityksen saaneiden määrää. Antibiootti oli saatettu vaihtaa hoidon aikana toiseen, mutta tiedot siitä jätettiin aineiston ulkopuolelle.

Potilaista 70 % sai antibioottikuurin hoidon aikana, joten lähes kolmasosa potilaista ei saanut antibioottihoitoa hoitajaksonsa aikana. Yleensä potilaspapereihin oli kirjoitettu, että tilanne on rauhallisen näköinen eikä tarvetta antibiootille ole. Todennäköisesti tulehduksen klassiset merkit, eli kipu, turvotus, punoitus ja lämmön nousu ovat puuttuneet, eikä potilaalla ole ollut alueella märkävuotoa. Antibioottiresistenssin välttämisen takia on hyvä, ettei potilaille määrätä tarpeettomia antibioottikuureja.

Se, mitä antibioottia potilas sai ensimmäisenä, voi riippua monesta seikasta. V-penisilliini yksin tai V-penisilliinin yhdistäminen metronidatsoliin on nykyisen Käypä hoito -suosituksen mukainen valinta hammasperäisen infektion antibiootihoidoksi. Suurin osa potilaista oli saanut antibiootin tätä linjausta mukailleen. Klindamysiinin tai doksisykliinin valinta ensisijaiseksi antibiootiksi voi johtua potilaan penisilliiniallergiasta tai V-penisilliinin tai metronidatsolin sopimattomuudesta esimerkiksi lääkeaineinteraktioiden takia. Klindamysiini tai doksisykliini on voitu valita myös empiirisen kokemuksen pohjalta tai niiden on ajateltu

toimivan paremmin laajakirjoisuutensa vuoksi. Potilasasiakirjoihin ei ollut kirjoitettu perusteluja antibiootin valinnalle.

Kirurgista hoitoa saaneilla potilailla oli enemmän käyntejä hammas- ja suusairauksien klinikalla kuin konservatiivista hoitoa saaneilla. Kirurgista hoitoa saaneiden BRONJ-leesiot saattoivat olla vakavampia kuin konservatiivista hoitoa saaneiden ja sen vuoksi heillä on ollut enemmän käyntejä ja hoidossa on päädytty kirurgiseen hoitolinjaan. Myös itse operaatiot on sisällytetty raportoituihin käyntimääriin, mikä luonnollisesti nostaa käyntien määrää. Operaatioiden jälkeen potilaat ovat joutuneen käymään leikkauskontrolleissa suu- ja leukakirurgian poliklinikalla, minkä takia operoiduille on tullut enemmän käyntejä verrattuna operoimattomiin.

Koska suurin osa tutkituista potilaista sairasti levinnyttä syöpää, heidän yleiskuntonsa ja eliniänodotteensa vuoksi kirurgiasta on saatettu pidättäytyä. Toisaalta lievissä BRONJ-tapauksissa kirurgiaa ei ole välttämättä tarvittu ja potilaat ovat voineet käydä harvemmin kontrolleissa. Lievien BRONJ-tapausten jatkohoito on voinut tapahtua esimerkiksi keskussairaaloiden (Kajaani, Kokkola, Kemi) suukirurgian poliklinikoilla tai oman terveyskeskushammaslääkärin toimesta, jolloin potilaiden käyntimäärät OYS:n hammas- ja suusairauksilla ovat jääneet pienemmäksi.

Kaikista potilaista 47 % oli saanut yhden tai useamman, muun kuin suu- ja leukakirurgian erikoisalan hoitoa hammas- ja suusairauksien klinikalla (Taulukko 4). Potilaille valmistettiin uusia irtoproteeseja, heidän vanhoja proteesejaan pohjattiin tai muokattiin, heille tehtiin paikkaus- ja juurenhoidoja sekä parodontologista hoitoa. Osa näistä toimenpiteistä olisi voitu tehdä perusterveydenhuollossa, ja potilaita ohjattiin hoitoon omalle hammaslääkärille joko terveyskeskukseen tai yksityisvastaanotolle, mutta jostain syystä toimenpiteet päädyttiin tekemään hammas- ja suusairauksien klinikalla. Potilaalla saattoi olla vaikeuksia päästä hoitoon terveyskeskukseen, hoidon saatettiin ajatella onnistuvan nopeammin ja laadukkaammin erikoissairaanhoidossa, potilailla saattoi olla yleissairautensa vuoksi oikeus hammashoittoon erikoissairaanhoidossa tai potilas saattoi olla haluton hankkiutumaan hoitoon perusterveydenhuoltoon ja hammashoito oli välttämätöntä BRONJ:n hoitamisen onnistumisen kannalta. Syitä, miksi potilaat hoidettiin erikoissairaanhoidossa eikä perusterveydenhuollossa perushammashoitonsa osalta, ei eritelty tutkimusaineistoon.



Kirurgista hoitoa BRONJ:n vuoksi saaneista 61 % sai muun erikoisalan kuin kirurgian hoitoa (Taulukko 4). Konservatiivisesti hoidetuista potilaista 25 % sai muun kuin kirurgian erikoisalan hoitoa (Taulukko 4). Eroavaisuus ryhmien välillä voi johtua siitä, että kirurgista hoitoa saaneilla potilailla saattoi olla suurempi tarve esimerkiksi proteettiselle hoidolle. Leikkausten jälkeen on mahdollisesti täytynyt tehdä uudet irtoproteesit tai tehdä muutoksia vanhoihin. Operatiivisesti hoidettujen potilaiden tautitapaukset ovat myös saattaneet olla vakavampia ja potilailla on mahdollisesti ollut enemmän perushoidon tarvetta.

Vaihtelu seuranta-aikojen keston välillä voi johtua siitä, että vakavia tautitapauksia täytyy seurata pitkään tai potilaita on haluttu seurata paranemisen jälkeen kontrollikäynneillä esimerkiksi vuosittain. Tässä esiintyy vaihtelua, sillä osa potilaista ohjelmoitiin käymään säännöllisillä kontrollikäynneillä myös paranemisen jälkeen ja osan seuranta päättyi siksi, ettei parantuneen potilaan katsottu tarvitsevan seuranta-aikaa. Mikäli potilas on sairastunut BRONJ:n alku- tai keskivaiheessa aikaväliä, jolta aineisto kerättiin, häntä on ehditty seuraamaan pitkään, mikäli potilas ei ole menehtynyt. Luonnollisesti siirtyminen hoitoon muualle tai potilaan menehtyminen lyhentävät seuranta-aikaa.

Tässä potilasaineistossa käytännössä kaikkien parantuneiden potilaiden luustolääkitys oli tauotettu. Voidaanko siten ajatella että paraneminen vaatisi luustolääkityksen tauotuksen, vaikka bisfosfonaattien pitkän puoliintumisajan vuoksi tauotuksella ei pitäisi olla hyötyjä. Koko aineistossa 60 % potilaista luustolääkitys tauotettiin.

Potilasaineistossa lähes kaikki parantuneet potilaat (79 %) olivat saaneet antibioottikuurin mutta toisaalta koko potilasaineistossa 70 % potilaista sai antibioottikuurin. Näin pienessä potilasaineistossa ei voida varmuudella sanoa että jokin tietty hoitomuoto johtaisi paranemiseen, varsinkin kun potilaiden lyhyt elinajanodote on voinut johtaa siihen, että potilas on menehtynyt ennen paranemistaan BRONJ:sta tai seuranta on muusta syystä päättynyt ennen potilaan paranemista. Parantuneista potilaista 21 % sai systeemistä glukokortikoidilääkitystä sairauden toteamishetkellä. Kaikista potilaista sitä sai 23 %. Parantuneista potilaista käytännössä yhtä suuri osa sai glukokortikoidilääkitystä kuin koko aineiston potilaista.

Potilaista 23 ei parantunut varmuudella seuranta-ajan puitteissa. Potilaiden parantumattomuus voi johtua monesta seikasta. BRONJ parantuu huonosti eikä näyttöön perustuvaa hoitoa ole kehitetty. Tämän lisäksi BRONJ-potilaat sairastavat usein laajalle levinnyttä syöpää, minkä

vuoksi potilas on voinut menehtyä lyhyen ajan kuluessa BRONJ:n toteamisesta, minkä takia aineistoon jäi merkintä siitä, ettei potilas parantunut. Vaikka potilas ei parantunutkaan BRONJ:sta, potilas saattoi silti olla täysin tai lähes oireeton taudin suhteen. Osa potilaista on myös voinut parantua seurannan jatkuessa 30.11.2015 jälkeen.

Oli yllättävää, että kahden parantumattoman potilaan seuranta lopetettiin kokonaan siitä syystä, ettei seurantaa enää katsottu tarpeelliseksi. Usein potilaille määrättiin kontrollikäyntejä vielä sen jälkeen, kun he olivat parantuneet. Toisaalta näiden kahden potilaan tautitila on voinut olla niin lievä, ettei mahdollisesti vakavasti sairasta potilasta ole haluttu kuormittaa jatkuvilla käynneillä hammas- ja suusairauksien klinikalla. Potilaat eivät aina tarvitse yliopistosairaaloista hoitoa BRONJ:n takia, sillä kolmen potilaan jatkohoito ja seuranta oli toteutettu muualla, yleensä keskussairaalan suukirurgian osastolla. Tämä on järkevää potilaan kannalta Pohjois-Suomen pitkien välimatkojen vuoksi. Potilas, jonka kohdalla seurannan päättymisen syytä ei ole tiedossa, ilmeisesti vain tippui jostain syystä seurannasta. Viimeisellä käynnillä potilaan tietoihin oli laitettu uuden kontrollikäynnin ajankohta. Jostakin syystä käynti on peruttu, eikä uutta käyntiä ole ohjelmoitu.

## 8 LÄHTEET

- Abe, K., Yoshimura, Y., Deyama, Y., Kikuri, T., Hasegawa, T. et al. Kitagawa, Y. (2012). Effects of bisphosphonates on osteoclastogenesis in RAW264.7 cells. *International Journal of Molecular Medicine*, 29(6), 1007-1015.
- Boquete-Castro, A., Gómez-Moreno, G., Calvo-Guirado, J. L., Aguilar-Salvatierra, A. & Delgado-Ruiz, R. A. (2015). Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clinical Oral Implants Research*,
- Campisi, G., Fedele, S., Fusco, V., Pizzo, G., Di Fede, O. & Bedogni, A. (2014). Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncology*, 10(2), 257-75.
- De Ceulaer, J., Tacconelli, E. & Vandecasteele, S. J. (2014). Actinomyces osteomyelitis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): The missing link? *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases : Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 33(11), 1873-1880.
- Fisher, J. E., Rogers, M. J., Halasy, J. M., Luckman, S. P., Hughes, D. E. et al. Reszka, A. A. (1999). Alendronate mechanism of action: Geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(1), 133-138.
- Florencio-Silva, R., Gisela Rodrigues da Silva Sasso, Sasso-Cerri, E., Manuel Jesus Simões & Cerri, P. S. (2015). Biology of bone tissue: Structure, function, and factors that influence bone cells. *BioMed Research International*,
- Khan, A. A., Morrison, A., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K. et al. on behalf of the International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw (2015). Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(1), 3-23.
- Khan, A. A., Rios, L. P., Sándor, G. K. B., Khan, N., Peters, E. et al. Dubois, S. (2011). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in ontario: A survey of oral and maxillofacial surgeons. *The Journal of Rheumatology*, 38(7), 1396-1402.
- Khan, A. A., Sándor, G. K. B., Dore, E., Morrison, A. D., Alsahli, M. et al. Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (2008). Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *The Journal of Rheumatology*, 35(7), 1391-1397.
- Khan, A. A., Sándor, G. K. B., Dore, E., Morrison, A. D., Alsahli, M. et al. Compston, J. E. (2009). Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *The Journal of Rheumatology*, 36(3), 478-490. doi:10.3899/jrheum.080759
- Lam, D. K., Sándor, G. K. B., Holmes, H. I., Evans, A. W. & Clokie, C. M. L. (2007). A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. *Journal (Canadian Dental Association)*, 73(5), 417-422.
- Maruotti, N., Corrado, A., Neve, A. & Cantatore, F. P. (2012). Bisphosphonates: Effects on osteoblast. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 68(7), 1013-1018.
- Marx, R. E. & Tursun, R. (2012). Suppurative osteomyelitis, bisphosphonate induced osteonecrosis, osteoradionecrosis: A blinded histopathologic comparison and its implications for the mechanism of each disease. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 41(3), 283-289.

- Pazzaglia, U. E., Bonaspetti, G., Rodella, L. F., Ranchetti, F. & Azzola, F. (2007). Design, morphometry and development of the secondary osteonal system in the femoral shaft of the rabbit. *Journal of Anatomy*, 211(3), 303-312.
- Qiu, S., Fyhrie, D. P., Palnitkar, S. & Rao, D. S. (2003). Histomorphometric assessment of haversian canal and osteocyte lacunae in different-sized osteons in human rib. *The Anatomical Record. Part A, Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*, 272(2), 520-525.
- Ristow, O., Gerngroß, C., Schwaiger, M., Hohlweg-Majert, B., Kehl, V. et al. Pautke, C. (2014). 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(5), 903-910.
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T. et al. O'Ryan, F. (2014). 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(10), 1938-1956.
- Russell, R. G. G., Rogers, M. J., Frith, J. C., Luckman, S. P., Coxon, F. P. et al. Fleisch, H. A. (1999). The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *Journal of Bone and Mineral Research*, 14(S2), 53-65.
- Russell, R. G. (2006). Bisphosphonates. from bench to bedside. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1068(1), 367-401.
- Sinigaglia, L., Varena, M. & Casari, S. (2007). Pharmacokinetic profile of bisphosphonates in the treatment of metabolic bone disorders. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism : The Official Journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*, 4(1), 30-36.
- Suresh, E. & Abrahamsen, B. (2015). Denosumab: A novel antiresorptive drug for osteoporosis. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 82(2), 105-114.