

**BISFOSFONAATTIEN JA DENOSUMABIN VAIKUTUS LEUAN
OSTEONEKROOSIN KEHITTYMISEEN**

Miika Kujanpää
Syventävien opintojen tutkielma
Hammaslääketieteen laitos
Suu- ja leukakirurgia
Oulun yliopisto
Lokakuu 2018

SISÄLTÖ

SISÄLTÖ	2
1 JOHDANTO	2
2 BISFOSFONAATTIEN JA DENOSUMABIN SYNTYPERÄ	3
3 LUUN RESORPTIOMEKANISMI	4
3.1 Kudosten happamuuden vaikutus osteoporoosiin	4
3.2 Välittäjäaineiden osallistuminen luun resorboitumiseen	5
4 DENOSUMABI	7
4.1 Toimintamekanismi	7
4.2 Käyttö ja käyttötarkoitus	8
4.2 Muut vaikutukset	9
5 BISFOSFONAATIT	10
5.1 Rakenne ja toimintamekanismi	10
5.2 Käyttö ja käyttötarkoitus	11
6 STRONTIUMRANELAATTI	13
7 OSTEONEKROOSI	14
7.1 MRONJ osteoporoosipotilailla	15
7.2 MRONJ syöpäpotilailla	16
7.3 Bisfosfonaattien ja denosumabin yhteys leuan osteonekroosiin	16
7.4 Traumojen vaikutus MRONJ:n syntyyn	17
7.5 Kudoksen pH:n vaikutus bisfosfonaattilääkityillä	18
7.6 Antiangiogeeniset vaikutukset	19
7.7 Osteoklastien osuus immuunivasteessa	19
7.8 Geneettiset riskitekijät MRONJ:n synnyssä	20
7.9 Denosumabin ja bisfosfonaattien väliset erot MRONJ:n synnyssä	20
7.10 Luustolääkkeiden kustannukset	21
8 POHDINTA	24
LÄHTEET	27

Oulun yliopisto
Hammaslääketiede

TIIVISTELMÄ

Kujanpää Miika:

Bisfosfonaattien ja denosumabin vaikutus
leuan osteonekroosin kehittymiseen

Syventävien opintojen tutkielma: 26 sivua
Lokakuu 2018

Osteoporoosissa luun resorboituminen ja muodostuminen eivät ole tasapainossa, vaan resorboituminen on suhteessa voimakkaampaa. Bisfosfonaatit ja denosumabi pyrkivät vaikuttamaan luun resorboitumiseen inhihoivasti. Bisfosfonaatit aiheuttavat osteoklastien apoptoosia ja ne tuhoavat solun osteoklastista tukirankaa. Denosumabi estää osteoklastisynteesiä matkien elimistön omaa osteoprotegeriiniä, joka estää RANKL-RANK -interaktiot.

MRONJ:n etiologia ei ole yksiselitteinen, eikä mikään yksittäinen mekanismi nouse selvästi muiden yläpuolelle. Merkittävimmät seikat ovat valittu lääke, lääkkeen antotapa ja antotiheys. Typeä sisältävät bisfosfonaatit ovat tutkitusti typeä sisältämättömiä bisfosfonaatteja ja denosumabia haitallisempia lääkeaineita. Typeä sisältävät bisfosfonaatit laskevat kudoksen pH:ta lisäämällä NH_3^+ -konsentraatiota kudoksissa. Antotavoista suunensisäinen luustolääkitys lisää paitsi lääkkeen tehokkuutta myös sivuvaikutuksia oraalisesti annettaviin lääkkeisiin verrattuna. Antotiheyden ja käytettävän annoksen määrän vaikutukset haittavaikutusten kasvuun ovat selviä.

Sekä bisfosfonaatit että denosumabi aiheuttavat MRONJ:n kehittymistä vähentämällä osteoklastigeneesiä ja siten vaikuttaen luuston uusiutumisenopeuteen. Luustolääkkeet myös vähentävät VEGF:n ja PDGF:n määrää elimistössä, mikä korostuu infekti- sekä trauma-alueilla. Bisfosfonaattien kohdalla kudosten pH-tason lasku lisää bisfosfonaattien vapautumista luukudoksesta ja siten tulehdusalueen bisfosfonaatti-pitoisuutta verrattuna ympäröiviin kudoksiin. Kun bisfosfonaattipitoisuus nousee tietyllä alueella, myös MRONJ-todennäköisyys nousee. Denosumabeja sama ongelma ei koske, sillä ne eivät varastoidu luukudokseen. Suun alueen paikallisia traumoja aiheutuu muun muassa hampaan poistoista ja muista kirurgisista toimenpiteistä suun ja leukojen alueella, huonosti istuvista proteeseista ja esimerkiksi torusten tai kudoshyperplasioiden aiheuttamista limakalvotraumoista. Suun alueen kroonisista infektiosta ylivoimaisesti yleisin on paradontiitti. Myös huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes mellitus on merkittävä riskitekijä suun infektoitumiselle ja pH-tason laskemiselle ja edelleen MRONJ-leesion muodostumiselle. Varmuudella osteoklastien rooliksi ei voida toistaiseksi määritellä muuta kuin luukudoksen hajottaminen, mutta niillä voi olla roolinsa myös osteoblastien differentiaation inhiboimisessa.

Sekä bisfosfonaateilla että denosumabilla on selvä yhteys MRONJ:n kehittymiseen. Lääkkeiden erot ovat vaikutustavoissa ja kustannuksissa. Terveystaloudellisesta näkökulmasta denosumabi on selvästi bisfosfonaatti-valmisteita kalliimpi lääkeaine. MRONJ:n esiintyvyyteen vaikuttavat leuan traumat ja infektiot, yleisterveyden tila, suunterveyden tila, geneettinen alttius, tupakointi ja muut lääkitykset.

1 Johdanto

Osteoporoosi on keski-ikäkärakenteeltaan vanhenevassa yhteiskunnassa alati yleistynyt sairaus. Osteoporoosin esiintyvyys lisääntyy iän myötä ja naissukupuolella esiintyvyys korreloi selvästi estrogeenitasojen kanssa. Mitä alhaisempi veren estrogeenipitoisuus on, sitä suurempi on riski osteoporoosiin sairastumiseen. Tehokkaiden osteoporoosi-lääkkeiden tarve on ilmeinen ja markkinoilla onkin useita eri lääkevaihtoehtoja. Luustolääkkeitä on markkinoilla neljällä eri tavalla vaikuttavaa lääkeainetta, mutta selvästi merkittävimmät näistä ovat bisfosfonaatit ja denosumabi. Tässä kirjallisuuskatsauksessa tutkitaan luustolääkkeiden vaikutusmekanismeja ja niiden haittavaikutuksena esiintyvän leuan osteonekroosin kehittymistä.

Bisfosfonaateilla ja denosumabeilla on luuston rakennetta vahvistava vaikutus. Molemmat vähentävät osteoklastien aktiivisuutta ja siirtävät luun remodellaatiota osteoblastipainotteisemmaksi, mikä johtaa luun tiheyden ja massan kasvuun. Molemmat lääkkeaineet ovat osoittautuneet niin tutkimuksissa kuin kliinisestikin tehokkaiksi luuston resorboitumista vastaan. Kuten kaikilla lääkeaineilla, myös luustolääkkeillä on sivuvaikutuksensa. Vuodesta 2003 asti leuan aseptinen luukuolio eli osteonekroosi on tunnistettu bisfosfonaattien haittavaikutukseksi. Vuonna 2010 markkinoille tulleen denosumabin on todettu aiheuttavan vastaavalla tavalla leuan osteonekroosin. Lääkkeiden aiheuttama leuan osteonekroosi, eli Medication Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ), on merkittävä haitta, joka voi johtaa pahimmillaan potilaan kuolemaan, minkä takia sen esiintyvyys luustolääkkeitä käyttävien potilaiden keskuudessa on ollut suuri mielenkiinnon kohde ensimmäisen diagnoosin tekemisen jälkeen. Yhä enenevässä määrin on tehty tutkimuksia etiologian ja esiintyvyyden kartoittamiseksi, ja suurimmat selvitykset saattavat yhä olla vasta edessäpäin. On tärkeää selvittää miksi luustolääkkeet aiheuttavat MRONJ:a ja kuinka todennäköistä sen ilmaantuminen on kunkin potilaan kohdalla. Hammaslääkäreiden ja luustolääkkeitä määräävien lääkäreiden onkin tärkeää tiedostaa luustolääkkeiden ja MRONJ:n yhteys. Luustolääkkeiden valinnanvaran lisääntyessä huomion tulisi kiinnittyä paitsi hyötyihin ja haittoihin, niin myös kustannuksiin potilaan ja yhteiskunnan kannalta. On luultavaa, että MRONJ:n esiintyvyys tulee kasvamaan samassa tahdissa osteoporoosin ja syöpien kanssa, joiden esiintyvyys puolestaan kasvaa väestörakenteen keski-ikä kasvaessa. Tämä korostaa osteonekroosin ja luustolääkkeiden vaikutustavan tuntemista lääkäriyhteisössä.

2 Bisfosfonaattien ja denosumabin syntyperä

Luun resorboituminen on merkittävä elämänlaatuun vaikuttava haitta useiden sairauksien kohdalla. Parhaiten tunnetaan postmenopausaalinen osteoporoosi, mutta yhtä lailla useat syövät, kuten multippeli myelooma, rintasyöpä ja eturauhassyöpä luumetastaaseineen, Pagetin tauti ja nivelreuma aiheuttavat luukudoksen katoa (1). Resorptio perustuu luuta muodostavien solujen eli osteoblastien, ja luuta resorboivien solujen, osteoklastien, väliin epätasapainoon. Tautien mekanismit aktivoivat osteoklastigeneesiä keikauttaen ennen sairastumista vallinneen osteoblasti-osteoklasti –tasapainon epäedulliseen suuntaan. Osteoklastien suhteellisen määrän lisääntyessä luiden resorptio on luunmuodostusta voimakkaampaa, mikä johtaa luun tiheyden eli Bone Mineral Density (BMD) pienentymiseen ja sitä myötä luun massan vähenemiseen. Tiheyden ja massan pienentyminen johtaa lisääntyneeseen luunmurtumariskiin. Denosumabi ja bisfosfonaatit ovat alun perin osteoporoosiin kehitettyjä lääkkeitä, jotka estävät osteoklastigeneesin mekanismeja.

Tasapainotilanteessa osteoklastit resorboivat luuaukon. Tätä seuraa osteoblastien aktivoituminen, jotka puolestaan täyttävät muodostuneen aukon. Osteoklastien suhteellinen ylimäärä johtaa luuaukkojen liialliseen muodostumiseen, josta seuraa luukatoa, kortikaalisen luun rappeutumista ja luun murtumalujuuden alenemista. Osteoblastit paitsi tuottavat luumatriksin proteiineja, niin myös säätelevät osteoklastien kypsymistä muun muassa solu-solu –interaktioin (2).

Osteoporoosi määritellään BMD:n vähenemisestä johtuvaksi tilaksi, joka johtuu luukudoksen kiihtyneestä heikentymisestä osteoblastien ja osteoklastien epätasapainon seurauksena. Ajan kanssa tila johtaa luun trabekulaarirakenteen rappeutumiseen ja mekaanisen kestävyuden heikentymiseen. Osteoporoosi on tunnetusti selvästi yleisempää naisilla, minkä on ajateltu olevan seurausta estrogeenitasojen laskusta menopaussin yhteydessä. Uusien tutkimusten valossa estrogeenin merkitys on todettu ajateltua vähäisemmäksi, kun taas IL-1 β :n polymorfismin merkitys onkin mahdollisesti oleellisin tekijä (3).

3 Luun resorptiomekanismi

Luun resorboituminen alkaa stroomasolujen, fibroblastien, osteoblastien ja T- sekä B-solujen sisältämän RANK-ligandin sitoutumisella RANK-reseptoriin prekursorisoluissa. Prekursorit ovat monosyyteistä erilaistuneita osteoklastien esiastesoluja, joita muodostuu elimistön TNF-alfa- ja IL-1-pitoisuuksien noustessa muun muassa tulehdustilojen yhteydessä. RANKL-RANK –interaktio johtaa prekursorisolun erilaistumiseen aktiiviseksi osteoklastiksi. RANKL-ekspression käynnistävät LPS (gram-negatiivisten bakteerien lipopolysakkaridi) ja muut MAMP:t (microbe-associated molecular pattern), jotka tunnistetaan TLR-2– ja TLR-6–reseptoreilla. Näiden tunnistaminen lisää M-CSF:n (macrophage colony stimulating factor) määrää, joka on puolestaan RANKL-ekspressiota kiihdyttävä aine (4).

Osteoklastigeneesiä säätelee endogeenisesti osteoprotegeriini (OPG). OPG sitoutuu RANKL:ään RANK:n sijaan, jolloin osteoklastigeneesi estyy ja luun resorboituminen vähenee. Lääkeaineista denosumabi matkii OPG:tä toiminnallaan (4).

Postmenopausaalisilla naisilla estrogeenin alhainen taso aiheuttaa RANKL:n määrällistä kasvua. Kasvu johtaa kiihtyneeseen luuresorptioon ja siitä seuraavaan osteoporoosiin osteoklastigeneesin aktivoituttua. RANKL-ekspression kasvulla voi olla positiivista vaikutusta myös syöpäsolujen kasvuun. Täten RANKL-inhibiittorilla, kuten denosumabilla, voi olla suurempi vaikutus postmenopausaalisilla naisilla, kuin muilla potilasryhmillä. Myös luumetastaaseissa RANKL-ekspressio tuottaa osteoklasteja. Ainakin rinta-, eturauhas-, neuroblastooma-, multippeli myelooma-, kilpirauhas-, munuais- ja keuhkosityöpien tuumorit aktivoivat RANK-ligandia sekä vaikuttavat siten negatiivisesti RANKL/OPG –suhteeseen. RANKL/OPG –suhdetta pidetään diagnostisena mittarina arvioitaessa luun remodellaation tasoa (4).

3.1 Kudosten happamuuden vaikutus osteoporoosiin

Osteoklastit ovat hyvin pH-riippuvaisia toiminnassaan. Normaalisti solujen toiminta inhiboituu happamassa pH:ssa, mutta osteoklastit ovat poikkeuksellisia soluja siinä määrin, että ne pystyvät toimimaan happamissa olosuhteissa. Itse asiassa ne ovat jopa riippuvaisia

alhaisesta pH:sta. Todennäköisesti osteoklastien primitiivinen tarkoitus on ollut neutraloida happamien kudosten pH:ta vapauttamalla luusta emäksisiä luumineraaleja silloin, kun seerumin oma puskurijärjestelmä ei ole ollut riittävä.

Tämän tiedon valossa voidaan sanoa, että jopa pienet pH-muutokset happamaan suuntaan voivat aiheuttaa osteoklastien toiminnan aktivoitumista ja siten osteoporoosin kehittymistä. Solujen vanhenemisella on tässä mahdollisesti osansa, samoin esimerkiksi kemoterapialla, sädehoidoilla ja diabeteksella (5).

3.2 Välittäjäaineiden osallistuminen luun resorboitumiseen

Useissa tulehduksellisissa taudeissa, kuten reumaattisissa taudeissa ja postmenopausaalissa osteoporoosissa, on todettu luun resorboitumista ja murtumariskin kasvua. Näiden tautien ja solujen välittäjäaineiden väliltä on löydetty yhteys luuresorptioon etenemisessä. Kuten jo yllä todettua, ydintekijä (engl. Nuclear factor) kappa-B –ligandi, eli RANK-ligandi, on kriittisessä roolissa osteoklastien geneesissä (6).

IL-1 β on yksi elimistön voimakkaimmista välittäjäaineista, ja sillä on merkittävä rooli RANKL-ligandin ekspressiossa osteoblastien pinnalla. IL-1 β on yksi 11:stä IL-1 –ligandiperheen jäsenestä ja tärkein terapeuttinen kohde osteoporoosista puhuttaessa. IL-1 β :n määrän lisääntyminen johtaa RANK-ligandin ekspressoitumiseen ja siten lukemiseen prekursorisolujen RANK-ligandeissa. IL-1 β :n on todettu olevan voimakas simulaattori luuresorptiossa sekä in vivo että in vitro. RANKL on osteoklastigeneesin avainsytokiini, joka kuuluu solukalvolla esiintyviin TNF-ligandiperheeseen ja sitä ekspressoidaan osteoblastien pinnalla, luuytimen stroomasoluissa, aktivoituneissa T-soluissa, reumatoidisissa synoviaalifibroblasteissa ja mikrovaskulaarisissa endoteelisoluissa. RANKL sitoutuu RANK-reseptoriin, joita on osteoklastien prekursorisolujen pinnalla. Tämä prosessi johtaa edelleen prekursorisolun differentiaatioon ja aktivaatioon (2).

Toiseksi IL-1 β säätelee OPG:n tuotantoa. OPG on RANKL:n luonnollinen inhibiittori estäen RANKL-RANK –interaktiota. IL-1 β :n korkeat pitoisuudet vähentävät OPG-tuotantoa pitäen yllä tehokasta osteoklastigeneesiä. IL-1 β :n kanssa samanaikaisesti toimivat tulehdusstimuluksesta vastaavat prostaglandiinit lisäävät mahdollisesti RANK-ekspressiota aktivoimalla solun pinnan reseptoreita. Tätä kautta luuresorptio aktivoituu

ainakin osittain osteoporoosia aiheuttavissa taudeissa. Kolmantena tehtävänä IL-1 β lisää prostaglandiineista esimerkiksi E2:n tuotantoa (PGE2). IL-1 β :lla on vielä neljäs ja viides tehtävä osteoklastigeneesissä: se stimuloi M-CSF –tuotantoa (= macrophage colony-stimulating factor) ja estää osteoklastien apoptoosia (2).

Välittäjäaineista oleelliset ovat luuresorptioon kannalta IL-1 β ja TNF-alfa. Näiden toiminnan välillä on läheinen suhde, ja IL-1 β lisääkin TNF-alfan tuotantoa. Lääketuotannon tulevaisuuden kannalta näiden välittäjäaineiden tuotannon tai aktivoitumisen inhiboiminen voisi olla mahdollinen keino osteoporoosin ehkäisemisessä. IL-1 β ei todennäköisesti pelkästään aktivoi osteoklastigeneesiä, vaan se myös estää osteoblastigeneesiä (2).

IL-1 β :n ja toiseen IL-1 –ligandiperheen jäsenen, IL-1Ra:n esiintyminen, on yhdistetty kohonneeseen osteoporoosiriskiin. Estrogeenituotannon vähenemisen sijaan postmenopausaalisilla naisilla osteoporoosiriskiä lisääkin nimenomaan IL-1 β :n ja IL-1Ra:n määrien lisääntyminen hormonituotannon laskiessa. Toki, estrogeenierityksen ja IL-1:n erityksen välillä on selvä korrelaatio, jota voidaan paikata menopausissa estrogeenilisällä. Estrogeenilisän on todettu lisäävän BMD:tä (2).

4 Denosumabi

4.1 Toimintamekanismi

Denosumabi on ihmisen synteettinen IgG2-vasta-aine, joka sitoutuu korkealla affiniteetillä NF- κ B –ligandiin (RANK-ligandiin eli RANKL). Denosumabi estää RANKL:n sitoutumisen prekursorisolun RANK-reseptoriin. Se matkii elimistön omaa osteoprotegeeriiniä (OPG) estäen RANKL-RANK –interaktiot. Tämä prekursorisolu aktivoi osteoklastin, joka edelleen aiheuttaa luun resorptiota. Denosumabi paitsi estää osteoklastien aktivoitumisen, niin myös olemassa olevien osteoklastien toimintaa ja selviytymistä tällä samalla mekanismilla (4,6).

Denosumabi on suunniteltu lääkkeeksi potilaille, joiden luihin metastasoitunut syöpä on alkuvaiheessa (early stage) tai kehittyneessä vaiheessa (advanced stage), ja osteoporootipotilaille. Joka tapauksessa sen tarkoitus on estää luukatoa ja vähentää potilaiden luumurtumariskiä. Denosumabi on todettu useissa faasin III tutkimuksissa bisfosfonaatteja (tsoledronihappoa) tehokkaammaksi ja denosumabille ei ole todettu elimistön vastareaktioita. Denosumabi vähentää luumetastaaseja eturauhassyöpäpotilailla, joiden kohdalla syöpä on ollut resistentti muille hoidoille (6).

Toisin kuin bisfosfonaatit, denosumabi ei kerry luumatriksiin, minkä vuoksi denosumabin lopettamisen jälkeen on aina syytä harkita korvaavaa lääkettä. Uusimmat tutkimustiedot Pohjois-Amerikassa, Euroopassa, Latinalaisessa Amerikassa ja Australaasiassa toteutetussa FREEDOM ja FREEDOM Extension Trial –monikeskustutkimuksista viittaavat erityisesti selkänikamamurtumien riskien kasvuun denosumabin lopetuksen jälkeen. Tutkimukset kertovat myös BMD:n nopeasta laskusta ja luun remodelaatiomarkkereiden, Bone Turnover Marker (BTM), jyrkästä määränoususta denosumabin käytön lopettamisen jälkeen. Tästä johtuen lääkkeen käytön jatkamista tulisi arvoida viiden vuoden välein. Mikäli murtumariski on erityisen korkea, lääkitystä pitäisi jatkaa 10 vuoden ajan, jonka jälkeen olisi syytä vaihtaa denosumabi johonkin vaihtoehtoiseen lääkitykseen. Viiden vuoden lääkityksen jälkeen matalan murtumariskin potilaidenkin kohdalla on syytä harkita bisfosfonaattilääkityksellä jatkamista, jotta luun uusiutumisenopeus ei laskisi liiaksi. On syytä huomioida, että toistaiseksi ei ole tutkimuksiin pohjautuvaa tietoa parhaiten soveltuvasta bisfosfonaatti-valmisteesta denosumabin lopettamisen jälkeen. Joka tapauksessa denosumabia ei saisi lopettaa ilman harkintaa toisen

lääkityksen aloittamisesta, jotta luun resorboituminen ei pääse käyntiin ja sitä myöden selkänikamamurtumien riski kasva. Hammaslääkärinä on tärkeää muistaa nikamamurtumariskin kasvaminen, jos osteoporoosilääkitys tauotetaan kokonaan hammastoimenpiteen ajaksi ONJ:n pelossa (6).

4.2 Käyttö ja käyttötarkoitus

Bisfosfonaatit ovat olleet markkinoilla jo vuosikymmeniä ja niiden teho syöpiin liittyviin luustollisiin muutoksiin on havaittu hyväksi. Kuolleisuutta on kuitenkin bisfosfonaateista huolimatta esiintynyt merkittävässä määrin, joten tarvetta tehokkaammalle luustolääkkeelle on ollut pitkään. Kun solutason ymmärrys osteoklasti- ja osteoblastigeneesistä kehittyivät 2000-luvun alkupuolella, ovat ajatukset uudenlaisten osteoporoosi- ja luumetastaasilääkkeiden kehittämistä heränneet eloon. Tämän kehitystyön taustalta kehitetty denosumabi matkii osteoklastigeneesissä RANK-reseptoriin sitoutuvaa valeligandia eli OPG:tä.

Luumetastaasit liittyvät hyvin läheisesti rinta- ja eturauhassyöpiin sekä myeloomaan. Myeloomassa luumetastaaseja esiintyy käytännössä jokaisella sitä sairastavalla, levinneiden rinta- ja eturauhassyöpien kohdalla lukema on jopa 70%. Keskimääräinen elinajanennuste syövän leivittyä luustoon, on rintasyövän kohdalla 2-3 vuotta, ja mikäli metastaasit ovat nimenomaan vain luussa, niin jopa viisi vuotta. Tästä johtuen sekundääriset haitat metastaaseista, eli Skeletal-Related Events (SRE), kuten luunmurtumat, selkäydinahaumat, hyperkalsemia ja kipu luussa niihin kohdistetun sädehoidon ja kirurgian seurauksena ovat merkittäviä elämänlaatua heikentäviä seikkoja. Bisfosfonaatteja on käytetty pitkän aikaa SRE:n hoitoon, mutta sekundäärisiä oireita on lääkityksestä huolimatta jossain määrin, joten tilausta denosumabin kaltaiselle lääkkeelle on ollut (7).

Syöpä vaikuttaa luustossa sen solutasapainoon tuumorisolujen erittämien proteiinien kautta. Proteiinit vaikuttavat luun solujen kanssa, jolloin tasapainossa oleva osteoblasti-osteoklasti –suhde häiriintyy johtaen luun kiihtyneeseen resorptioon. Luun resorboitumisesta seuraa kasvutekijöiden, kuten TGF- β :n ja IGF-1:n vapautumista. Nämä kasvutekijät käynnistävät aktiivisten luumetastaasien syöpäsolujen lisääntymisen ja niiden vapauttaman Parathyroid Hormone-related Protein (PTHrP) ja interleukiini-6:n erityksen. Syöpäsolut kehittävät tällä mekanismilla RANKL-ekspressiota kasvattamalla omaa toimin-

taansa ja kasvuansa ruokkivan syklin (7)(8). RANKL-inhibitio denosumabilla estää tämän syklin kehittymistä ja sitä kautta tuumorin kasvua. Ominaisuutta kuvataan epäsuoraksi, koska lääkeaine ei vaikuta suoraan siihen, vaan metastaasien mikroympäristön olosuhteiden muuttamiseen tuumorille epäedulliseen suuntaan (8).

Denosumabin suorasta vaikutuksesta luumetastaaseihin puhuttaessa tarkoitetaan niiden mahdollista kykyä vaikuttaa RANKL-inhibitiolla suoraan syöpäsolujen RANK:iin. RANK:n merkitys liittyy syöpäsolun tapauksessa sen migraatioon, jolloin RANKL-ligandin sitoutumisen estäminen vähentäisi syövän metastasoitumista. Suoran vaikutuksen esto on yksi merkittävimmistä eroista bisfosfonaattien ja denosumabin välillä, sillä bisfosfonaateilla ei tätä vaikutusmekanismia ole. Tuumorin kasvuun on molemmilla vaikutusta, mutta myös näissä tutkimuksissa denosumabi on todettu merkittävästi tehokkaaksi (8).

Osteoklastigeneesin selvittämisen ja RANK/RANKL-mekanismien löytämisen jälkeen on sen havaittu vaikuttavan luukudoksen lisäksi myös monissa muissa osissa kehoa. Denosumabi-tutkimuksissa maitorauhasen kasvun on havaittu olevan riippuvaista RANK/RANKL-suhteesta, jolloin denosumabilla saattaa tulevaisuudessa olla osansa myös riskiryhmien preventiossa (8).

4.2 Muut vaikutukset

Alkujaan denosumabia tutkittaessa oletettiin sen vaikuttavan syöpäpotilaiden kohdalla vain SRE-oireisiin. Myöhemmän tiedon valossa on tuumorigeneesin olevan yhteydessä RANK-RANKL-kompleksiin, johon denosumabi vaikuttaa. Denosumabilla siten oletetaan olevan suoria ja epäsuoria antituumori-vaikutuksia (8). Denosumabi vähentää luun resorptiota sekä lisää luun massaa ja voimakkuutta sekä trabekulaariluussa että kortikaaliluussa.

5 Bisfosfonaatit

5.1 Rakenne ja toimintamekanismi

Bisfosfonaatit ovat maailman käytetyimpiä osteoporoosi- ja luumetastaasilääkkeitä. Bisfosfonaatit on kehitetty alkujaan jo 1800-luvun lopulla, mutta vasta 1980-luvulla niillä huomattiin olevan biologisten vaikutusten lisäksi myös farmakologisia vaikutuksia (9).

Kemialliselta rakenteeltaan bisfosfonaatit ovat epäorgaanisen pyrofosfaatin analogeja, jonka tiedetään muun muassa estävän kalsiumfosfaatin hajoamista ja ektooppista kalsifikaatiota. Bisfosfonaatit sisältävät kaksi hiili-fosfori –sidosta, P–C–P-sidosta. Tämän sidoksen paikan ja sivuketjujen vaihtelu mahdollistaa farmakologisten vaikutusten muuttamista suurissa määrin. Bisfosfonaattien vaikutus perustuu luun resorboitumisen estoon ja suurilla annoksilla lisäksi normaalin sekä ektooppisen kalsifikaation estoon. Tiivistysti bisfosfonaatit aiheuttavat osteoklastien apoptoosia ja ne tuhoavat solun osteoklastista tukirankaa. Se, miten näihin vaikutuksiin päästään, ja mitä muita vaikutuksia lääkkeellä on, riippuu siitä, onko bisfosfonaatissa tyypeä sisältävä osa vaiko ei. Bisfosfonaatit luokitellaan kahteen pääluokkaan sen mukaan sisältävätkö ne tyypeä (9). Kaikilla bisfosfonaateilla on korkea affiniteetti kalsiumiin, joten ne ovat lääkkeinä hyvin kohdespesifejä. Bisfosfonaatit sitoutuvat voimakkaasti ja nopeasti luuhun ja vaikuttavat lähinnä osteoklasteihin, sillä osteoklastit fagosytoivat bisfosfonaatteja resorptioalueilla (10).

Tyypipitoiset bisfosfonaatit vaikuttavat solutasolla mevalonaatin reittiin estämällä farnesyylipyrofosfaatin synteesiä. Tässä synteesissä syntyviä farnesyylipyrofosfaattia ja geranyyligeranyylipyrofosfaattia tarvitaan proteiinien, kuten GTP:tä sitovien Ras:n, Rho:n, Rac:n ja Rab:n post-translationaliseen prenylaatioon. Nämä proteiinit ovat puolestaan tärkeitä monille solun toiminnoille ja niiden synteesin ja toiminnan esto johtaa tiettyjen solutyypin, kuten osteoklastien, apoptoosiin. Tyypipitoisten bisfosfonaattien haittavaikutukset kohdistuvat ruoansulatuskanavan limakalvoon, jossa ne estävät epidermaalisten keratinosyytti-solujen kasvua samankaltaisella mekanismilla kuin osteoklastien kohdalla (9).

Tyypeä sisältämättömät bisfosfonaatit eivät vaikuta mevalonaatin reittiin, vaan ne liittyvät ATP:tä sisältävien yhdisteiden fosfaattiketjuun solussa. Yhdistäminen aiheuttaa sen,

että uusi P–C–P-ATP-ketju on hydrolysoitumaton. ATP:n sitominen solun sisällä johtaa solun energiavajeeseen ja mahdollisesti solukuolemaan (9).

Bisfosfonaattien haittavaikutuksina on tiettyjen pehmytkudosten kalsifikoituminen. Tyyppisiä kalsifikoituvia kudoksia ovat munuaiset, verisuonet ja iho. Suuremmilla annoksilla bisfosfonaatit voivat häiritä jo kalsifikoituneiden kudosten mineralisaatiota. Hammaslääkärin näkökulmasta erityisen haitallista ovat kiilteen, dentiinin ja sementin mineralisaation häiriöt. Bisfosfonaatit varastoituvat elimistöön, joten niitä vapautuu lääkkeen käytön lopettamisenkin jälkeen verenkiertoon. Kudosten mineralisaatiotasot palaavat bisfosfonaattien käytön lopettamisen jälkeen hiljalleen takaisin normaaleiksi (9).

5.2 Käyttö ja käyttötarkoitus

Bisfosfonaatit olivat oman aikansa mullistava lääke luometastaasien hoidossa. Edelleen bisfosfonaatit ovat laajasti käytettyjä antiresorptiivisia lääkkeitä osteoporoosin ja luometastaasien hoidossa. Erityisesti tyyppiä sisältävät bisfosfonaattivalmisteet ovat tehokkaita luometastaasien hoidossa. Tyyppiä sisältäviä bisfosfonaatteja ovat muun muassa tsoledronihappo ja ibandronaatti. (8).

Syöpään liittyviin luometastaaseihin bisfosfonaateilla on havaittu olevan vaikutuksia *in vivo*. Syöpäkasvain aiheuttaa luuta resorboimalla seerumin hyperkalsemiaa, ja tähän kalsiumin vapautumiseen bisfosfonaatit vaikuttavat Ca^{2+} -konsentraatiota alentavasti. Toinen syövän kasvuun vaikuttavan tekijän on arveltu olevan luun aiempaa vähäisempi resorboituminen. Syöväällä ei ole enää mekanismeja luoda itselleen kovakudoksessa lisätilaa, joten ympäristö rajoittaa sen kasvua ja etenemistä. Kasvutilan vähenemisen lisäksi tuumoreiden uskotaan vapauttavan luukudoksesta kasvutekijöitä mm. kasvutekijä β :a ja eri IGF:iä luun resorboituessa. Kasvutekijät sitten edelleen edesauttavat tuumorin kasvua ja kehittymistä. Kyseessä on eräänlainen sykli, jossa yhä suurempi luun resorptio johtaa yhä suurempaan tuumorin kasvuun. Bisfosfonaattien häiritsemänä tämä sykli katkeaa ja tuumorin kasvu hidastuu (9).

Bisfosfonaatteja jakautuvat tyyppiä sisältäviin ja tyyppiä sisältämättömiin yhdisteisiin. Tyyppiä sisältävät ovat nykypäivänä lähes ainoat käytettävät bisfosfonaatit niiden paremman tehonsa vuoksi. Osteoporoosin hoitoon bisfosfonaateista käytetään useimmiten alen-

dronaattia tai risedronaattia, jotka ovat oraalisesti annosteltavia lääkkeitä. Luumetas-
taasien hoidossa yleisimmät bisfosfonaatit ovat pamidronaatti, klodronaatti ja zoledroni-
happo, joita annostellaan suonensisäisesti (11). Pagetin taudissa, jonka yhteydessä ilme-
nee 90% todennäköisyydellä rintasyöpää, lääkevalinta on tyypillisesti pamidronaatti (9)
(12).

6 Strontiumranelaatti

Strontiumranelaatti on osteoporoosin hoidossa käytettävä bisfosfonaatille vaihtoehtoinen lääke, joka otetaan suun kautta annospussissa. Annospussin koko on vakio; kaksi grammaa lääkevalmistetta, joka sekoitetaan lasilliseen vettä (13). *In vitro* -tutkimuksissa strontiumranelaatin on todettu nostavan osteoprotegeriinin (OPG) mRNA-tasoa ja samanaikaisesti laskevan RANKL:n aktiivisuutta. OPG sitoutuu RANKL-ligandiin estäen RANK:n sitoutumisen, jolloin osteoklastigeneesi estyy. Sama vaikutus syntyy myös RANKL:n aktiivisuuden laskusta. Kolmanneksi strontiumranelaatti stimuloi osteoblastien differentiaatiota. Strontiumranelaatilla on täten selkeää positiivista vaikutusta sekä osteoporoosin että luutumorin hoitoon (14).

Strontiumranelaatti-hoitojen yhteydessä ei ole todettu leuan osteonekroosia. Suurimmat haittavaikutukset ovat sydäninfarktirisikin ja laskimotromboemboliarisikin kasvaminen. Nämä haittavaikutukset sulkevat lääkkeen kohderyhmästä pois potilaat, joilla sydäninfarkti- tai laskimotromboemboliariski on jo ennestään koholla. Näihin potilaisiin lukeutuvat muun muassa hyperlipidemia-, diabetes- ja hypertensiopotilaat sekä tupakoitsijat (13).

7 Osteonekroosi

The American Society for Bone and Mineral Research on määritellyt osteonekroosin vähintään kahdeksan viikkoa kestäneeksi nekroottisen luukudoksen paljastumiseksi, jonka päällä ei ole suun limakalvoa. Luun paljastumiseen eivät liity luumetastaasit tai kranofaakiaialueen sädehoito (15). The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) tarkensi vuonna 2014 määritystä: osteonekroosi on sairaus, johon liittyy paljastunut luu tai luu, jonka pystyy tunnustelemaan intra- tai ekstraoraalisen fistelin kautta leukojen alueella. Luun on voinut nähdä tai se on ollut tunnusteltavissa kahdeksan viikon ajan ja potilaan hoitohistoriaan ei liity leukojen alueen sädehoitoa tai syövän etäpesäketä leukojen alueella (16). Osteonekroosiin voi liittyä luun paljastumisen lisäksi kovaa kipua, turvotusta, paikallisia infektioita, haavaumia, abskesseja, sinustiehyitä, hermohäiriöitä ja leukaluun patologisia luumurtumia (10)(17).

Osteonekroosin määritelmä on siis elänyt hieman viime vuosien aikana, mikä on tietenkin ymmärrettävää näin vähän aikaa ensimmäisen tapauksen diagnosoimisen (vuonna 2003) jälkeen. Denosumabin markkinoille tulon jälkeen vuonna 2010, BRONJ-nimen sijaan on päädytty käyttämään MRONJ-nimeä, joka ei spesifioitu bisfosfonaattien käyttöön, vaan ottaa huomioon denosumabin ja myös muut potentiaaliset uudet ja vanhat lääkeaineet, jotka leuan osteonekroosia voivat aiheuttaa.

MRONJ on ollut jo ensimmäisestä diagnosoidusta tapauksesta asti, vuonna 2003, etiologialtaan epäselvä. Bisfosfonaatit ja denosumabi ovat sen aiheuttajia, mutta niiden vaikutusmekanismit osteonekroosin kehittymiseen ovat epäselviä. Ei ole myöskään varmuutta siitä miksi osteonekroosi ilmenee juuri leukaluiden alueella ja kuinka suuria eroja eri luustolääkkeiden välillä on. Taudin ilmenemisen todennäköisyys vaihtelee hyvin suuresti annosteltavasta lääkkeestä, antotavasta, annoksesta, lääkityksen kestosta, potilaan muista sairauksista ja potilaan kunnosta. IV-bisfosfonaateista zoledronihapolla on raportoitu vähintäänkin 5-10 % potilaista BRONJ:a, oraalilla bisfosfonaateilla hoidetuilla osteoporoosipotilailla vain yhdellä potilaasta kymmenestä tuhannesta (11).

Lääkityksen ohella potilaan muut sairaudet ja yleistila vaikuttavat tautiriskiinkin. Iällä, rodulla, tupakoinnilla, syöpädiagnosilla, diabeteksella, glukokortikoidi- ja antiangiogeenisillä lääkityksillä, leukakirurgisilla toimenpiteillä, huonolla suuhygienialla ja huonosti

istuvilla proteeseilla on riskiä nostava vaikutus. Todennäköisesti myös geeniperimällä on vaikutusta alttiuteen (11)(16).

MRONJ voi olla oirekuvaltaan hyvin lievä jopa vuosien ajan. Oireilu saa useimmin alkunsa, kun tulehdus leviää luusta ympäröiviin pehmytkudoksiin. Lääkäri tai hammaslääkäri voi kuitenkin huomata MRONJ:lle tyypillisiä oireita ennen potilaan kipuoireiden ilmentymistä. MRONJ-lesio voi lisätä hampaiden liikkuvuutta, limakalvon turpoamista ja haavautumista ja verenvuotoa. Osteonekroosin levitessä luussa se voi puristaa hermo- kimppuja ja aiheuttaa siten tuntoaistimuksien vähenemistä tai jopa katoamista (16).

Vuonna 2018 julkaistussa japanilaispotilaita käsittävssä Shibaharan ym. artikkelissa on kyselytutkimuksella pystytty luokittelemaan BRONJ-potilailta laajasta aineistosta (n=4797) vuosina 2011-2013. BRONJ:n on todettu yleistyneen huomattavasti alle 10 vuodessa, vuoden 2006 28 tapauksesta. Syynä ovat luultavasti paitsi sekä bisfosfonaattien että denosumabien yleistynyt käyttö, myös taudin tunnettavuuden yleistyminen ja sitä myöten diagnosoinnin paraneminen. Kyseisestä Shibaharan artikkelista on rajattu pois denosumabia lääkityksenä saaneet potilaat. Bisfosfonaatti-lääkityistä potilaista bisfosfonaateilla hoidettiin 46,5 % tapauksista malignia neoplasmaa ja 45,3 % tapauksista osteoporoosia. Keski-ikä potilailla oli uusimmassa tutkimuksessa 74,6 vuotta, joista naisten osuus oli 71%. Osteonekroosi kehittyi 64,7 % tapauksista alaleukaan, 28,1 % yläleukaan ja lopuissa tapauksista molempiin. Osuus parenteraalisten ja oraalisten bisfosfonaattien välillä sairastuneilla jakautui lähes tasan (49,4 % ja 49,2%). Aineistosta voi päätellä BRONJ:n yleistyneen huomattavasti Japanissa ja naisten osuuden olevan edelleen merkittävä sekä maksillan osuuden osteonekroosi-tapauksista olevan aiemmin oletettua suurempi (18). Japanin voi länsimaisena teollisuusmaana rinnastaa olosuhteiltaan Eurooppaan ja suomeen, joten on oletettavaa, että suhdeluvut ja MRONJ:n yleisyys ovat kasvussa myös muissa teollisuusmaissa.

7.1 MRONJ osteoporoosipotilailla

Osteoporoosissa bisfosfonaattiannokset ovat alhaisia ja lääkitys annetaan useimmiten suun kautta. Suun kautta annettava bisfosfonaattilääkitys on annoskooltaan pieni, ja siten riski osteonekroosille on selvästi vähäisempi kuin syöpäpotilaiden annoksilla. Normaalissa populaatiossa leuan osteonekroosia esiintyy alle 0,001 % väestöstä. Tutkimuksista riippuen osteoporoosiin määrättävillä annoksilla ONJ:n yleisyys on ollut 0,001–0,348 %.

Suurin osa tutkimuksista viittaa ennemminkin tämän vaihteluvälin alhaisempaan päähän eli lähelle normaalissa väestössä ilmenevää leuan osteonekroosia (16).

Osteoporoosiin hoitoon bisfosfonaattia tai denosumabia saavia on kuitenkin tilastoidusti (Taulukko 1 ja 2) huomattavasti enemmän kuin syövän luumetastaasivaikutusten takia luustolääkkeitä syöviä. Tästä johtuen potilastapauksien suhde on melko tasainen huolimatta (16).

7.2 MRONJ syöpäpotilailla

Bisfosfonaatti- ja denosumabi-annokset ovat merkittävästi korkeampia luumetastaasien vuoksi lääkityillä kuin osteoporoosin vuoksi lääkityillä. Lääkehoidossa annokset ovat suurempia ja annoskertoja tiheämmin. Kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa on tutkittu MRONJ:n insidenssiä denosumabia ja tsoledronihappoa käyttävillä, MRONJ:n prevalenssi on ollut 1-2%. Riski MRONJ:n kehittymiseen on ymmärrettävästi suurin tehokkaimmin lääkityllä potilasryhmällä, jotka saavat suonensisäistä bisfosfonaatti-lääkitystä kuukausittain. Mikäli potilaalla on denosumabin tai bisfosfonaatin lisäksi glukokortikoidi- tai antiangiogeeninen lääkitys, kasvaa MRONJ-riski moninkertaiseksi verrattuna muihin potilasryhmiin. Leuan osteonekroosin insidenssi oli Christodouloun ym. tutkimuksessa jopa 16% antiangiogeenistä lääkitystä (bevasitsumabi, sunitinibi) saavien kohdalla (16)(19)

7.3 Bisfosfonaattien ja denosumabin yhteys leuan osteonekroosiin

Leuan osteonekroosin kohdalla on tutkimusten valossa jo selvää, että tautia ei aiheuta mikään yksittäinen tekijä, vaan taudin alkaminen on lopulta monen eri tekijän summa. Tällä hetkellä MRONJ:lle on neljä tunnettua merkittävää etiologista taustatekijää. Ensimmäinen ja olennaisin on bisfosfonaattien ja denosumabin vaikutus luun remodellaationopeuteen. Hidastunut luun uusiutuminen osteoklasteja estämällä todennäköisesti aiheuttaa MRONJ:n kehittymistä. Osteoklastien estolla voi olla lisäksi vaikutusta immuunivasteeseen, sillä osteoklasteilla on oma osansa immuunivasteen säätelyssä ja solujen differentaatiossa. Kolmas tekijä MRONJ:n taustalla on bisfosfonaattien ja denosumabin antiangiogeeniset vaikutukset. Lääkityksen on huomattu aiheuttavan paikallista iskemiaa ja sillä arvellaan olevan roolinsa tautimekanismeissa. Neljäntenä tekijänä pidetään bisfosfonaattien kohdalla niiden kertymistä kudoksiin. Kudoksissa bisfosfonaateilla voi olla tok-

sisia vaikutuksia eri solutyyppeihin, päälimmäisenä mukoosasoluihin, jolloin limakalvo-
vaurioiden todennäköisyys kasvaisi (17). Osassa tutkimuksia vain yhtä tai kahta ylläole-
vista tekijöistä pidetään syynä MRONJ:n kehittymiseen, mutta mitä enemmän tautia on
tutkittu, sitä monisyisempänä sitä on alettu pitämään. MRONJ on monitekijäinen tauti,
jonka taustalla vaikuttavat monet eri tekijät yhdessä.

Suurin kysymys MRONJ:ssa liittyy siihen miksi sitä tapahtuu nimenomaan leukaluussa.
Leukaluun uusiutumisenopeus tiedetään nopeammaksi kuin muiden isojen luiden. Otto S.
ym. mukaan bisfosfonaattien kertymistä ei ole havaittu yhtään suuremmissa määrin leu-
kaluussa, kuin muissakaan luissa, joten tämän perusteella kyse ei voi olla pelkästä lääke-
aineen vaikutuksesta (17). Tosin muun muassa Glowackin artikkelissa viitataan mahdol-
lisuuteen, että leukaluiden nopeamman uusiutumisenopeuden vuoksi bisfosfonaatit kerty-
vät leukaluihin suuremmissa suhteissa kuin esimerkiksi pitkiin putkiluihin (20). Näin
ollen leukaluiden korkeammalla bisfosfonaatti-affiniteetilla voi olla oma roolinsa
MRONJ:n syntyyn, mutta leukaluiden korkeamman affiniteetin todistaminen vaatii vielä
lisätutkimuksia.

7.4 Traumojen vaikutus MRONJ:n syntyyn

Sekä bisfosfonaattien että denosumabin käyttäjillä on havaittu selvä yhteys leuan oste-
onekroosin kehittymiseen. Osteonekroosin kehittymisen riski on suurimmillaan suuon-
telon traumojen seurauksena, esimerkiksi hampaan poistokuoppaan liittyen, mutta tauti
voi kehittyä ilman traumaakin. Ohuen limakalvon alueet, kuten lingualiset alveolaari-
alueet, ovat tyyppiesimerkkejä ei-traumaperäisistä MRONJ-tapauksista (17). 64 % ta-
pauksista liittyy hampaanpoistoon tai muuhun oraalialueen traumaan (10). Suurimpia on-
gelmia bisfosfonaatti- ja denosumabi-lääkityiden potilaiden kanssa on leuan osteonek-
roosin tarkan etiologian ja yleisyyden vähäinen tuntemus sekä lääkäreiden että hammas-
lääkäreiden keskuudessa. Bisfosfonaattien kohdalla leuan osteonekroosin riski on rapor-
toitu kahdesta prosentista aina 15 prosenttiin, joten vaihteluväli on valtava ja potilaalle
ilmoitettu riski lääkityksestä hyvin epätarkka. Lisäksi on toistaiseksi epäselvää minkälai-
nen vaikutus ONJ:n syntyyn bisfosfonaateilla ja denosumabilla on osteoporoosiin mää-
rättävillä annoksilla. Osteoporoosissa annokset ja annostiheys ovat selvästi alhaisempia,
kuin syöpäpotilailla (15). Myös lääkkeenantotavalla on suuri merkitys ONJ:n esiintyvyy-

teen. Suonensisäisesti annosteltuna ONJ-esiintyvyyden on ilmoitettu vaihtelevan eri tutkimuksissa välillä 5-20 %, kun taas oraalisesti annosteltuna esiintyvyys on noin 0,04 % (10).

Williamsin ym. tutkimuksessa (15) seerumin alentunut TRAP-taso (tartrate-resistant acid phosphatase) ja osteoklastien alentunut TRAP-positiivisuus ovat liitetty osteonekroosin kehittymiseen. TRAP liittyy läheisesti osteoklastien toiminta-aktiivisuuteen, joten niiden alentuneet tasot kertovat lääkkeiden tehosta osteoklastien toiminnan estossa. Williams ym. huomasivat myös, että leuan osteonekroosiin johtaneiden hampaanpoistojen yhteydessä ei muodostunut punosluuta. Punosluuta muodostuu pääasiassa vain sikiökaudella ihmiselle, mutta esimerkiksi luunmurtumien ja poistokuoppien paranemisessa tätä luutyyppeä muodostuu. Histologisesti punosluu erotetaan hohka- ja tiivisluusta epäsäännöllisesti kulkevista kollageenisivistä. Williams ym. epäilevätkin tutkimuksessaan ONJ:n etiologisen syyn olevan yhteydessä niin osteoklastien heikentyneeseen resorptiomekanismiin, kuin myös punosluun muodostumattomuuteen. Kun luun remodellaatio on estynyt lääkkeen käytön myötä, niin murtumissa ja poistokuopissa haava ei sulkeudu kunnolla pehmytkudosten alle ja seurauksena on osteonekroosi-lesion kehittyminen (15).

7.5 Kudoksen pH:n vaikutus bisfosfonaattilääkityillä

Bisfosfonaatit sitoutuvat hyvin spesifisti luuhun ja siellä osteoklasteihin. Tämä tapahtuu normaalissa fysiologisessa pH:ssa. Kun luulakuunat resorboituvat, on kyseessä eräänlainen paikallinen tulehdustila, jossa kudoksen pH on lievästi hapan. Osteoklastit aktivoituvat happamissa olosuhteissa (5). Useissa paranevissa haavoissa ja infektioiden kudoksen pH on lievästi happaman puolella, noin 6,2. Suu on yksi tyypillisimmistä tulehdusalueista erityisesti parodontiitin ja kariksen yleisyyden vuoksi, jolloin pH on matala. Hampaanpoistot ja implantoinnit ovat toki myös yleisiä toimenpiteitä, joista seuraa suunalueen haava. Nämä paikalliset infektiot ja haavat voivat aiheuttaa bisfosfonaattien kertymistä happamalle kudosalueelle. Luun osteoklasteihin kertyneet bisfosfonaatit kuitenkin vapautuvat, jolloin lääkeaineiden toksiset vaikutukset pääsevät ilmenemään infektiokudoksessa. Tyypeä sisältävien bisfosfonaattien NH_2 -ryhmät protonisoituvat happamiksi NH^{3+} -ryhmiksi happamissa olosuhteissa, siten lisäten kudosten happamoitumista. Tämä lisää entisestään kudostoksisuutta ja voi aiheuttaa BRONJ:n tautimekanismin käynnistymisen. Happamuusteoria antaisi täten syyn sille, miksi tyypeä sisältävät bisfosfonaatit

ovat tyyppiä sisältämättömiä bisfosfonaatteja haitallisempia BRONJ:n kehittymisen suhteen (14).

pH-teoria tarjoaisi siis ratkaisun bisfosfonaattityyppien väliselle erolle, mutta se ratkaisisi osaltaan myös suurimman kysymyksen, eli miksi leukaluu on lähes ainoa osteonekroosin ilmenemiskohta. Suun alueen infektiot ovat äärimmäisen yleisiä ja toimenpiteet suussa arkipäiväisiä, jolloin infektoita ja haavoja esiintyy leukaluiden alueella selvästi muita kehonosia useammin. Näin ollen leukaluun läheisten kudosten pH on monilla säännöllisesti alhaisempi kuin muissa kudoksissa. Alhainen pH on arkipäivää tämän lisäksi immunosuppressoiduilla potilailla, kemoterapiapotilailla, sädehoitopotilailla ja esimerkiksi diabetespotilailla. Kaikilla edellämainituilla ryhmillä on havaittu kohonnut riski MRONJ:n sairastamiseen bisfosfonaattihoitojen yhteydessä (17).

7.6 Antiangiogeeniset vaikutukset

Bisfosfonaateilla on tutkittu olevan antiangiogeenisiä vaikutuksia; ne vaikuttavat verisuonien endoteelisoluihin. Bisfosfonaateista klodronaatilla, risedronaatilla, ibandronaatilla ja zoledronihapolla on huomattu olevan endoteelissa apoptoosia indusoivia, proliferaatiota vähentäviä ja kapillaarimuodostusta vähentäviä vaikutuksia. Pagetin taudin hoidossa klodronaatilla havaittiin 40 % väheneminen verisuonien määrässä hoidon jälkeen. Urosrotilla eturauhasen uudelleenverisuonitus väheni 50 prosentilla sekä ibandronaattia että zoledronihappoa käytettäessä (21). Bisfosfonaatit vaikuttavat noin kahden päivän kuluessa lääkkeen annosta. Endoteelikasvutekijä (VEGF) ja verihiutalekasvutekijä (PDGF) laskivat molemmat yksittäisen zoledronihappo-infuusion jälkeen kahdessa päivässä. VEGF pysyi 23–34 % alentuneena kolme viikkoa jatkuneen seurannan aikana. PDGF alkoi palautua kahden päivän jälkeen. Joka tapauksessa sekä VEGF:n että PDGF:n laskut indikoivat antiangiogeenisistä vaikutuksista *in vivo* (22).

Syöpäkasvaimien luumetastaasien hoidossa antiangiogeenisillä vaikutuksilla voi olla positiivisia vaikutuksia, sillä metastaasit tarvitsevat riittävän verenkierron toimintoihinsa. Osteonekroosin kehittymisen kannalta antiangiogeenisillä vaikutuksilla saattaa puolestaan olla potilaan kannalta negatiivisia vaikutuksia (22).

7.7 Osteoklastien osuus immuunivasteessa

Osteoklastien ainoa varma rooli elimistössä on luun resorboiminen. On kuitenkin mahdollista, että osteoklasteilla on myös muita rooleja, kuten tulehduksellisten sytokiiniinien erittäminen tai viereisten solujen differentiaation muunteleminen (23). Tulehdukselliset sytokiinit indusoivat immuunivasteiden alkamista, joten immuunivaste saattaa olla luukudoksissa heikentynyt sekä bisfosfonaatti- että denosumabi-lääkityillä esimerkiksi *Actinomyces*-lajeja kohtaan (17). Viereisiä soluja, joiden differentiaation muunteluun osteoklasteilla saattaa olla vaikutusta, ovat muun muassa osteoblasteja. Osteoblastien heikentynyt differentiaatio voi taas estää ONJ:ssä luukudoksen uudelleenmuodostusta (24).

7.8 Geneettiset riskitekijät MRONJ:n synnyssä

Nicolettin ym. tutkimuksen mukaan ihmisen yksittäinen emäspolymorfismi, Single Nuclear Polymorphism (SNP), voisi aiheuttaa osteonekroosiriskin kasvun. Tämä SNP on kohdegeenissä *RBMS3* ja se on jo aikaisemmissa tutkimuksissa liitetty luun uusiutumiseen ja luun tiheyteen vaikuttavana geeninä. Toistaiseksi ei tiedetä muuta, kuin geenin läsnäolon tuoma lisääntynyt vaikutusmekanismista ei ole tietoa, mutta teorioita toki on, joista yhden mukaan *RBMS3* liittyy vähentyneeseen kollageenin muodostumiseen luussa ja luun uusiutumisen häiritsemiseen. Tästä johtuen *RBMS3* lisääisi bisfosfonaattien ja denosumabin toksista vaikutusta kudoksissa. Potilaiden lääkityksen valikoiminen geenitestin perusteella ei siis ole vielä hetkeen arkipäivää, vaan aihe vaatii lisätutkimuksia muun muassa *RBMS3*:een liittyen (11)

7.9 Denosumabin ja bisfosfonaattien väliset erot MRONJ:n synnyssä

TRAP-tason laskeminen käytännössä nolnaan denosumabin käytön yhteydessä tarkoittaa myös osteoklastien määrän olevan kudoksessa lähellä nolaa. Bisfosfonaattien yhteydessä osteoklasteja on kudoksessa suuremmissa määrin. Mikäli leuan osteonekroosin kehittyminen liittyy paljolti osteoklastien suoran toiminnan estämiseen, niin voisi olettaa, että denosumabi on silloin todennäköisempi lääke indusoimaan ONJ-leesioiden kehittymistä. Williams ym. saivatkin tämän kaltaisia tuloksia, kun DRONJ-hiirten ONJ-leesioiden esiintyvyys oli 50% verrattuna BRONJ-hiirten 30 prosenttiin. Toisaalta, kun kaikkien osteoklastien toiminta oli estetty, niin ONJ-leesioiden esiintyvyys oli vain 50%. Tämä kertoo siitä, että pelkkä osteoklastien inhibointi ei ONJ-leesioita aiheuta edes hampaan poistokuopan yhteydessä. Lisäksi denosumabia ja bisfosfonaatteja ei ole välttämättä vertailtu tasapuolisesti, sillä on havaittu, että bisfosfonaattien aiheuttamat ONJ-leesiot kehittyvät

denosumabin vastaavia hitaammin. Näin ollen denosumabi ei välttämättä ole yhtään sen todennäköisempi ONJ:n aiheuttaja, kuin bisfosfonaatitkaan, mutta taudin alkaminen ja siten diagnosoiminen todennäköisesti aikaistuu lääkkeen aloitusajankohtaan verrattuna denosumabia käyttävillä potilailla (15).

Taulukko 1. MRONJ:n esiintyvyys kirjallisuudessa osteoporoosi-potilailla (25).

Tutkimus	MRONJ:n esiintyvyys (%)
Khan ym. 2015 (kirjallisuuskatsaus)	0,0010-0,30
Hutcheson ym. 2014	0,42
Mozzati ym. 2013	0,00
Lazarovici ym. 2010	7,8
Hasegava ym. 2013	0,47

Taulukko 2. MRONJ:n esiintyvyys kirjallisuudessa hampaanpoisto-potilailla, joilla on aktiivinen iv-luustolääkitys (25) (26).

Tutkimus	MRONJ:n esiintyvyys (%)
Migliorati ym. 2013	7,7
Saia ym. 2010	8,6
Scoletta ym. 2013	1,6
Mozzatti ym. 2012	2,8
Vescovi ym. 2013	5,3
Lazarovici ym. 2010	52
Ferlito ym. 2011	0,0
Sim ym. 2015	2,7

7.10 Luustolääkkeiden kustannukset

Lääkitystä aloitettaessa tulisi kiinnittää huomiota lääkkeiden vaikutusten ja sopivuuden lisäksi lääkkeen hintaan. Kuten taulukosta 3 käy ilmi, niin luustolääkkeiden hintataso

vaihtelee huomattavasti bisfosfonaattien ja denosumabin välillä. Sen sijaan eri bisfosfonaattien välillä euromääräinen vaihtelu on vähäistä. Taulukoissa on jokaisesta bisfosfonaattiryhmästä mainittu edullisin vaihtoehto. Strontiumranelaatia on Suomessa myynnissä vain yhden valmistajan tuote ja Fimean lääketilastossa vuodelta 2016 ei ole mainintaa lääkettä ostaneiden määrästä.

Taulukko 3. Bisfosfonaattien ja denosumabin kustannukset ja käyttäjämäärät Suomessa vuonna 2016. Fimea 2016, Terveysportti Lääkkeet ja hinnat (27)(28)

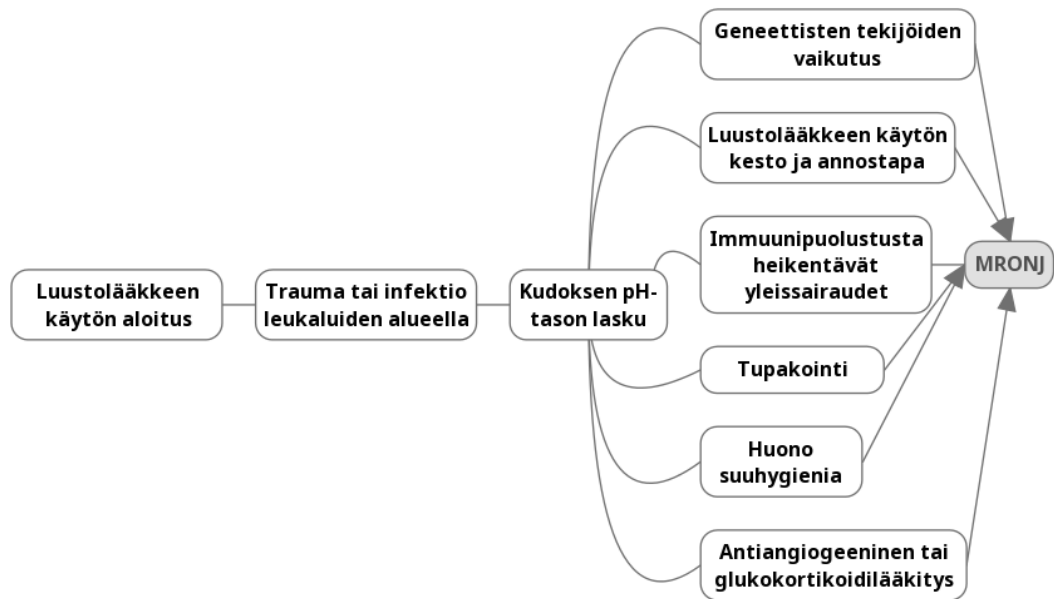
Lääkeaine (Vaikuttava aine, kauppanimi)*	Hinta vuoden käytössä (€/potilas)	Käyttäjät Suomessa
Bisfosfonaatit		
Bisfosfonaatit (yhteensä)	110,8	27 806
Alendronaatti, Alendronat Mylan®	110,8	
Ibandronaatti, Ibandronat Stada®	89,6	
Risedronaatti, Risedronat Sandoz®	158,6	
Denosumabit		
Muut (kuin bisfosfonaatit) vaikuttavat lääkkeet (yhteensä)	881,4	16108
Prolia®	795,9	
Strontiumranelaatit		
Protelos®	472,8	Ei tilastoitua tietoa

Taulukko 4. Bisfosfonaattien ja denosumabin kustannukset ja käyttömäärät luutumoreiden hoidossa. Fimea 2016 (27).

Lääkeaine (Vaikuttava aine, kauppanimi)*	Hinta vuoden käytössä (€/potilas)
Bisfosfonaatit	
Klodronaatti, Bonefos® 800 mg	2752,1
Tsoledronihappo, Zoledronic Acid Sandoz®	3049,9
Denosumabit	
Xgeva®	67255,2

Fimean ja Terveysportin Lääkkeet ja hinnat -sivuston tietojen perusteella koostetuissa taulukoissa 1 ja 2 nähdään osteoporoosin hoidossa kokonaisvuosikustannuksien olevan

osteoporoosin hoidossa denosumabin (Prolia[®]) kohdalla 5-kertainen verrattuna kalleimpaankin bisfosfonaattiin (Risedronat Sandoz[®]). Tuumoreiden hoidossa denosumabi on suhteellisesti vielä kalliimpi kuin osteoporoosin hoidossa. Denosumabi-lääkevaihtoehto (Xgeva[®]) on noin 22-kertaa kalleinta bisfosfonaatti-vaihtoehtoa (Zoledronic Acid Sandoz[®]) kalliimpi.



Kuvio 1. MRONJ:n kehittymiseen merkittävimmin vaikuttavat tekijät.

8 Pohdinta

Leuan osteonekroosi on uudehko sairaus, joka on sidonnainen luustolääkkeiden käyttöön. Bisfosfonaattien aiheuttama leuan osteonekroosi määriteltiin kirjallisuudessa ensimmäisen kerran vasta vuonna 2003 Marxin (29) ja Miglioratin (30) toimesta. On luonnollista, että näin uuden sairauden diagnoosimääritelmät ja lääkäreiden sekä hammaslääkäreiden vähäinen tuntemus sairaudesta ovat johtaneet MRONJ:n alidiagnosoimiseen. Nykyäänkin osassa tutkimuksia käytetään The American Society for Bone and Mineral Researchin (ASBMR) määritelmää, jonka mukaisesti MRONJ:iin liittyy paljastunutta alveoliluukudosta. Vuoden 2014 The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeonsin (AAOMS) määritelmän mukaan MRONJ:n diagnosoimiseksi riittää myös radiologisesti havaittava muutos ilman kliinistä muutosta. Koska sairautta harvemmin osataan epäillä sen alkuvaiheissa, radiologinen diagnoosi aiheuttaa ensimmäisen epäilyn sairaudesta käytännössä vain vahingossa, kuvausindikaation ollessa jokin muu. Tästä johtuen MRONJ on lähes varmuudella alidiagnosoitu ja etenkin taudin alkuvaiheita sairastavien lukumäärä on luultua korkeampi. Tätä kirjallisuuskatsausta varten siteeratuissa artikkeleissa MRONJ:n määritelmä vaihteli yllä Taulukoissa 1 ja 2 kuvatuin tavoin. Monissa uusissakin tutkimuksissa keskitytään lähinnä vain bisfosfonaattien aiheuttamaan leuan osteonekroosiin, ja denosumabi-lääkityt potilaat suljetaan tutkimuksen ulkopuolelle. Tästä syystä denosumabin aiheuttamista osteonekroosi-tapauksista on olemassa valitettavan vähän tutkittua tietoa. MRONJ:n yleisyyden määrittämistä haittaavat paitsi toistaiseksi vähäiset tutkimukset, myös pitkäaikaiskäytön tuntemattomat seuraukset johtuen denosumabin markkinoille tulosta vasta vuonna 2010. Samoin indikaatioin määrättävällä strontiumranelaatilla ei ole todettu leuan osteonekroosia haittavaikutuksena, mutta sen käyttö on monien potilaiden kohdalla kontraindikoitu sen aiheuttaman sydäninfarkti- ja laskimotromboemboliariskin vuoksi. Leuan osteonekroosin lyhennettä käytettäessä tulisi nykyisin suosia MRONJ:a BRONJ:n sijaan, jolloin määritelmässä huomioidaan kaikki lääkeaineet.

Luustolääkettä valittaessa oikean, eli tehokkaan, mutta sivuvaikutuksiltaan yksittäiselle potilaalle mahdollisimman vähäisen, lääkeaineen valinta on hyvin tärkeää. Denosumabin käyttöön on kallistuttu yhä selvemmissä määrin, kun tieto bisfosfonaattien aiheuttamasta leuan osteonekroosista on yleistynyt lääkärikunnan keskuudessa. Denosumabeista saatavilla oleva vähäisempi informaatio näkyy lääkkeiden valinnoissa Fimean vuoden 2016

käyttömäärätilastoissa (28). Denosumabi mielletään todennäköisesti nykyaikaisemmaksi, tehokkaammaksi ja turvallisemmaksi vaihtoehdoksi bisfosfonaateille pitkälti lääkevalmistajien antaman tiedon perusteella, ja koska se on markkinoilla uusi ja trendikkäämpi lääkeaine. Denosumabi onkin todettu bisfosfonaatteja tehokkaammaksi lääkeaineeksi luutiheyden lisäämisen kannalta ja elimistöllä ei ole vastareaktioita denosumabille. Denosumabi ei myöskään kerry luumatriksiin bisfosfonaatin tavoin (6). Tässä katsauksessa denosumabin ei kuitenkaan todettu olevan merkittävästi bisfosfonaatteja parempi vaihtoehto, kun tutkitaan leuan osteonekroosin yleisyyttä luustolääkityillä potilailla. Osteoklastien määrästä kudoksissa kertovia TRAP-tasoja vertailtaessa denosumabin aiheuttama riski MRONJ:n kehittymiseen todettiin jopa korkeammaksi, kuin bisfosfonaateilla. Siirtyminen bisfosfonaateista denosumabiin voi jopa suurentaa riskiä sairastua MRONJ:iin, kun aktiivisen denosumabi-lääkityksen lisäksi luustoon on varastoitunut sieltä hiljalleen vapautuvaa bisfosfonaattia (15).

Kuten taulukoissa 3 ja 4 havainnollistetaan, lääkkeiden kustannustaso tukee bisfosfonaattien valitsemista denosumabin sijaan. Bisfosfonaatit ovat pitkään markkinoilla olleina lääkkeinä edullisia rinnakkaisvalmisteiden ja suurien valmistusmäärien vuoksi. Denosumabi on puolestaan uutena lääkkeenä ainakin toistaiseksi selkeästi kalliimpi valmiste; osteoporoosin hoidossa lääkeryhmien halvimpia tuotteita vertailtaessa 8,9-kertaa ja luumetastaasien hoidossa 24-kertaa kalliimpi. Luumetastaasien hoidossa käyttötarkoitus liittyy syövän sekundäärioireiden, kuten luumurtumariskin hoitoon ja elinajanennuste on useimmiten muutamia vuosia. Täten MRONJ:a ehditään harvoin syöpäpotilailla diagnosoimaan ja sillä ei diagnosoimisen jälkeenkään usein ole merkittävää muutosta elinajanennusteeseen. Sen vuoksi luumetastaasi-lääkkeen valinnassa tulisi painottaa valitun lääkkeen kustannustehokkuutta. Denosumabien ja bisfosfonaattien tehokkuudessa osteoklastigeneesin estossa ei ole nykyisten tutkimusten valossa merkittäviä eroja, mutta kustannuksissa sen sijaan on. Denosumabin vuotuiset kustannukset ovat vuositasolla lähes 60 000 euroa vastaavaa bisfosfonaatti-lääkettä suuremmat. Suomessa luustolääkkeet ovat Kela-korvattavuuden piirissä, mikä tarkoittaa kustannuksien kaatuvan lähinnä yhteiskunnan harteille.

Terveysportin Lääkkeet ja hinnat -sivustolla denosumabivalmisteiden Xgevan[®] ja Proliant[®] haittavaikutukseksi mainitaan leuan luukuolio. Yleisyydeksi ilmoitetaan ”harvinainen”, joka on määritelty välille 1:1000 – 1:10 000 käyttäjästä, eli 0,001-0,0001%. Tämän

kirjallisuuskatsauksen perusteella leuan luukuolion yleisyys on potilasaineistosta riippuen säännönmukaisesti eri tutkimuksissa noin välillä 0,001-7%. Suurimmalla riskiryhmällä riski on vielä merkittävästi korkeampikin. Terveysportin tiedot johtavat tältä osin lääkeainetta määräävää lääkäriä harhaan. Terveysportin tiedot ovat peräisin lääkevalmistajalta ja oletettavasti tiedot perustuvat potilasryhmään, jolla ei ole ollut muita leuan luukuoliolle altistavia tekijöitä.

Lääkärin tulisikin tiedostaa MRONJ-riskin suuruus potilaskohtaisesti lääkettä määrätessä ja informoida potilasta haitallisten tapojen, kuten tupakoinnin, lopettamisesta. Lääkärin tehtäviin kuuluu arvioida mahdollisten antiangiogeenisten ja glukokortikoidilääkkeiden tarpeellisuutta, mikäli potilas niitä käyttää. Diabeteslääkityksen tulisi ehdottomasti olla tasapainossa suun pH-tason pitämiseksi alhaisena etenkin bisfosfonaatteja määrätessä. Ennen luustolääkkeen määräämistä hammaslääkärin suorittama tarkastus on tarpeellinen. Tarkastuksen yhteydessä infektiotokushampaat poistetaan, mahdollinen parodontiitti hoidetaan ja proteesien istuvuus tarkastetaan. Tarkastuksessa tulee pyrkiä tulevaisuuden traumaattisten hoitotoimenpiteiden todennäköisyyden pienentämiseen. Hampaiden poistoja ja muita kirurgisia operaatioita tulisi harkita tarkoin potilaan aloitettua luustolääkityksen. Parodontiumin kunnosta täytyy pitää erityinen huoli läpi hoidon eli käytännössä potilaan loppuelämän ajan. Suurin vastuu kertyy potilaan omahoidolle, jonka ohjeistamisesta vastaa hoitava hammaslääkäri. Joka tapauksessa luustolääkityt potilaat, joilta on poistettu hammas tai tehty muu kirurginen operaatio tai leukojen alueelle on kohdistunut trauma pitäisi ottaa suun limakalvomutosten vuoksi tarkkaan seurantaan lähiviikkojen ajaksi. Osteonekroosin kehittymistä voi diagnosoida kliinisen kuvan lisäksi alkuvaiheessa radiologisestikin, mikäli potilaan oirekuvassa ja hoitohistoriassa antaa viitteitä osteonekroosin mahdollisuudesta. Sekä potilasta hoitavalla lääkäriä kuin hammaslääkärilläkin on velvollisuus aina havaitsemastaan tai epäilemästään lääkeainehaittavaikutuksesta Fimeaan.

Kaikkia MRONJ-tapauksia ei voida välttää niin kauan, kun nykyisiä luustolääkkeitä käytetään osteoporoosin hoidossa. Tärkeintä on riskipotilaiden tunnistaminen ja tarkka seuranta. Potilaiden pitäisi itse tunnistaa MRONJ:n kehittymisen riski ja tarkkailla oman suunsa limakalvojen tilannetta etenkin limakalvovaurioiden jälkeisinä viikkoina, sillä MRONJ:n ennuste, kuten käytännössä kaikkien muidenkin sairauksien, paranee riippuen siitä, milloin sairaus havaitaan.

LÄHTEET

(1) Poubel, Victor Lousan do Nascimento, Silva CAB, Mezzomo LAM, De LC, Rivero ERC. The risk of osteonecrosis on alveolar healing after tooth extraction and systemic administration of antiresorptive drugs in rodents: a systematic review. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2018;46(2):245-256.

(2) Ruscitti P, Cipriani P, Carubbi F, Liakouli V, Zazzeroni F, Di Benedetto P, et al. The Role of IL-1 β in the Bone Loss during Rheumatic Diseases. *Mediators Inflamm* 2015;2015:782382.

(3) Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2017;5(7):513-523.

(4) Sobti A, Agrawal P, Agarwala S, Agarwal M. Giant Cell Tumor of Bone - An Overview. *Archives of Bone and Joint Surgery* 2015;4(1):2-9.

(5) Arnett T. Regulation of bone cell function by acid–base balance. *Proc Nutr Soc* 2003;62(2):511-520.

(6) Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guañabens N, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone* 2017;105:11-17.

(7) Steger GG, Bartsch R. Denosumab for the treatment of bone metastases in breast cancer: evidence and opinion. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2011;3(5):233-243.

(8) de Groot AF, Appelman-Dijkstra N, van dB, Kroep JR. The anti-tumor effect of RANKL inhibition in malignant solid tumors – A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2018;62:18-28.

(9) Fleisch H. The role of bisphosphonates in breast cancer: Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Research* 2001;4(1):30-34.

- (10) Vermeer JAF, Renders GAP, Everts V. Osteonecrosis of the Jaw—a Bone Site-Specific Effect of Bisphosphonates. *Current Osteoporosis Reports* 2016;14(5):219-225.
- (11) Nicoletti P, Cartsos VM, Palaska PK, Shen Y, Floratos A, Zavras AI. Genomewide Pharmacogenetics of Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw: The Role of RBMS3. *Oncologist* 2011;17(2):279-287.
- (12) Hannuksela Matti. Pagetin tauti (nännin ja sen ympäristön syöpä). 2012; Available at: http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00675. Accessed 1.6., 2018.
- (13) Servier Finland Oy. PROTELOS 2G RAK ORAALISUSP VARTEN. Available at: <http://www.terveysportti.fi.pc124152.oulu.fi:8080/terveysportti/laakkeet.koti>. Accessed 21.5., 2018.
- (14) Pan W, Chen P, Lin C, Pan Y, Ju Y, Chan C, et al. Strontium ranelate treatment in a postmenopausal woman with osteonecrosis of the jaw after long-term oral bisphosphonate administration: a case report. *Clinical Interventions in Aging* 2017;12:1089-1093.
- (15) Williams DW, Lee C, Kim T, Yagita H, Wu H, Park S, et al. Impaired Bone Resorption and Woven Bone Formation Are Associated with Development of Osteonecrosis of the Jaw-Like Lesions by Bisphosphonate and Anti-Receptor Activator of NF-κB Ligand Antibody in Mice. *The American Journal of Pathology* 2014;184(11):3084-3093.
- (16) Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *J Bone Miner Res* 2015;30(1):3-23.
- (17) Otto S, Hafner S, Mast G, Tischer T, Volkmer E, Schieker M, et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Is pH the Missing Part in the Pathogenesis Puzzle? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2010;68(5):1158-1161.
- (18) Shibahara T, Morikawa T, Yago K, Kishimoto H, Imai Y, Kurita K. National Survey on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws in Japan. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* .

- (19) Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, Galani E, Falagas ME, Tsakalos G, et al. Combination of Bisphosphonates and Antiangiogenic Factors Induces Osteonecrosis of the Jaw More Frequently than Bisphosphonates Alone. *Oncology* 2009;76(3):209-211.
- (20) Glowacki Julie. Bisphosphonates and Bone. *Ortho Journal Of Harvard Medical School* 2005(25):64-67.
- (21) Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, et al. Bisphosphonates Inhibit Angiogenesis *in Vitro* and Testosterone-stimulated Vascular Regrowth in the Ventral Prostate in Castrated Rats. *Cancer Res* 2002;62(22):6538.
- (22) Santini D, Vincenzi B, Dicuonzo G, Avvisati G, Massacesi C, Battistoni F, et al. Zoledronic Acid Induces Significant and Long-Lasting Modifications of Circulating Angiogenic Factors in Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 2003;9(8):2893.
- (23) Boyce Brendan F, Yao Z, Zhang Q, Guo R, Lu Y, Schwarz EM, et al. New Roles for Osteoclasts in Bone. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1116(1):245-254.
- (24) Shimizu E, Tamasi J, Partridge NC. Alendronate Affects Osteoblast Functions by Crosstalk through EphrinB1-EphB. *J Dent Res* 2011;91(3):268-274.
- (25) Gaudin E, Seidel L, Bacevic M, Rompen E, Lambert F. Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2015;42(10):922-932.
- (26) Sim I, Sanders KM, Borromeo GL, Seymour JF, Ebeling PR. Declining Incidence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015 Oct;100(10):3887-3893.
- (27) Fimea. Terveysportti, lääkkeet ja hinnat. 2018; Available at: <http://www.terveysportti.fi.pc124152.oulu.fi:8080/terveysportti/laakkeet.koti>.
- (28) Kela F. Suomen lääketilasto. 2016; Available at: <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2017111750773>.
- (29) Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2003;61(9):1115-1117.

(30) Salesi N, Pistilli R, Marcelli V, Govoni FA, Bozza F, Bossone G, et al. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis: a review of twelve cases. *Anticancer Res* 2006;26(4B):3111-3115.